

615. 214

Н 463

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ



МОСКВА 1984

012. АИ
К 463

НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ
ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ АМН СССР

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Под редакцией
академика АМН СССР А.В. Вальдмана



Москва 1984

СБОРНИК ТРУДОВ

**Научно-исследовательского института фармакологии
АМН СССР**

**Редакционная коллегия: канд.мед.наук Н.Н. Клейменова,
канд.биол.наук В.В. Рожанец, С.А. Синица**

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- АБРАМЕЦ И.И. – Медицинский институт, г. Донецк
АВДУЛОВ Н.А. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
АЛЕКСАНДРОВСКИЙ Ю.А. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
АНДРЕЕВА Н.И. – Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе, г. Москва
БРУНЕЛЛО Н. – Институт фармакологии и фармакогнозии Миланского университета, г. Милан, Италия
ВАЛЬДМАН А.В. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
ВАРТАНЯН М.Е. – Центр психического здоровья АМН СССР, г. Москва
ГАНКИНА Е.М. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
ГОЛОВИНА С.М. – Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе, г. Москва
ГОРКИН В.З. – Институт биологической и медицинской химии АМН СССР, г. Москва
ДОЛЖЕНКО А.Т. – Медицинский институт, г. Донецк
ЕЛЕР И. – Институт фармакологии и токсикологии Медицинской академии, г. Дрезден, ГДР
ЙЭКЕЛЬ М. – Институт фармакологии и токсикологии Медицинской академии, г. Дрезден, ГДР
КОЗЛОВСКАЯ М.М. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
КОМИССАРОВ И.В. – Медицинский институт, г. Донецк
КОРНЕЕВ А.Я. – Центр психического здоровья АМН СССР, г. Москва
КУШНАРЕВ В.В. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
МАШКОВСКИЙ М.Д. – Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе, г. Москва
МОЧЧЕТТИ И. – Институт фармакологии и фармакогнозии Миланского университета, г. Милан, Италия
НЕЗНАМОВ Г.Г. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
РОКАНЬИ Дж. – Институт фармакологии и фармакогнозии Миланского университета, г. Милан, Италия
РОЖАНЕЦ В.В. – НИИ фармакологии АМН СССР, г. Москва
ШМИДТ И. – Институт фармакологии и токсикологии Медицинской академии, г. Дрезден, ГДР

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.	6
Вальдман А.В. – Актуальные проблемы фармакологического изучения антидепрессантов.	9
Рожанец В.В. – Участие рецепторов головного мозга в фармакологическом действии антидепрессантов.	50
Раканьи Дж., Моччетти И., Брунелло Н. – Последовательность изменений в центральной норадренергической системе крыс после длительного применения антидепрессантов: рецепторная десенситизация и взаимодействие нейротрансмиттеров.	80
Вартанян М.Е., Корнеев А.Я. – Роль рецепторных комплексов в регуляции взаимодействия психотропных средств с клеточной мембраной.	90
Комиссаров И.В., Долженко А.Т., Абрамец И.И. – Общие и частные механизмы действия ингибирующих МАО антидепрессантов.	98
Машковский М.Д., Андреева Н.И., Головина С.М. – Сближение фармакологических эффектов типичных и атипичных антидепрессантов при их повторном введении.	111
Йэколь М., Шмидт Й., Елер И. – Электрофизиологический анализ действия дезипрамина на норадренергические процессы нейронов гиппокампа.	120
Горкин В.З. – Современные достижения в исследованиях специфического ингибирования моноаминоксидаз.	127
Ганкина Е.М. – Роль процессов инактивации моноаминовых нейромедиаторов в механизме действия антидепрессантов.	136
Авдулов Н.А. – Корреляция между мембранотропностью и влиянием на накопление нейромедиаторов синапсосомами ряда антидепрессантов различного химического строения.	149
Козловская М.М., Кушнарёв В.В. – Изучение спектров психотропной активности антидепрессантов разных групп на модели длительной депрессии поведения у кошек.	164
Александровский Ю.А., Незнамов Г.Г. – Есть ли у транквилизаторов антидепрессивный эффект?	175
ЛИТЕРАТУРА.	185

CONTENTS

PREFACE	6
Valdman A.V. — Current problems in pharmacological study of antidepressants	9
Rozhanets V.V. — Participation of brain receptors in pharmacological action of antidepressants	50
Rucagni G., Moccetti I., Brunello N. , — Temporal sequence of changes in central noradrenergic system of rat after prolonged antidepressant treatment: receptor desensitization and neurotransmitter interactions	80
Vartanjan M., Korneev A., Ya — The role of receptor complexes in regulation of interaction of psychotropic drugs with cellular membranes	90
Komissarov I.V., Dolzhenko A.T. — Abramets I.I. — General and private mechanisms of MAO-inhibiting antidepressants action	98
Mashkovsky M.D., Andreeva N.I., Golovina C.M. — Similarity in pharmacological effects of typical and atypical antidepressants during chronic administration	111
Jahnke M., Schmidt I., Oehler I. — Electrophysiological analysis of desipramine action on noradrenergic process of neurons hippocampae	120
Gorkin V.Z. — Current advances in investigation of specific MAO-inhibition	127
Gankina E.M. — The role of inactivation processes of monoamine neurotransmitters in mechanism of antidepressants action	136
Avdulov N.A. — Correlation between the affinity of chemically different antidepressants for membranes and their influence on the accumulation of neurotransmitters by synaptosomes	149
Koslovskaja M.M., Kushnarjov V.V. — The study of spectrum of psychotropic activity of different antidepressants on the long-term model of behavioural depression in cats	164
Alexandrovsky Yu.A., Neznamov G.G. — Do tranquilizers have any antidepressive effects?	175
Literatura	185

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий сборник научных трудов посвящен рассмотрению ряда новых аспектов механизма действия антидепрессивных средств на нейрохимические системы мозга и динамику состояния этих систем при длительном применении антидепрессантов (АД) разных типов, на процессы взаимодействия АД с рецепторами нейрональных мембран, с мембранными липидами. Эти материалы отражают развитие и реализацию исследований, осуществляемых в рамках программы ГКНТ СССР 0.74.05, задание 16 – "Выяснить основные молекулярные механизмы, лежащие в основе нервного возбуждения, поведения, памяти, сна, эмоциональных ощущений и биологической рецепции..." и программы ГКНТ СССР 0.43.01 "Изыскать новые, более эффективные лекарственные средства, разработать и освоить технологические процессы производства препаратов и их лекарственных форм".

Авторами настоящего издания являются специалисты, работающие в области изыскания и изучения антидепрессивных средств как в Институте фармакологии АМН СССР, так и в других учреждениях: ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе ММП СССР, Всесоюзном центре психического здоровья АМН СССР, Институте биологической и медицинской химии АМН СССР, Донецком медицинском институте, а также группа ученых из ГДР и Италии, с которыми НИИ фармакологии АМН СССР осуществляет международное научное сотрудничество.

Несмотря на определенные достижения в области психофармакологии депрессий и, казалось бы, немалый набор эффективных, утвердившихся в клинической практике антидепрессивных средств, повсеместно продолжают поиск и изучение новых антидепрессантов. Это обусловлено тем, что существующие средства не лишены побочных эффектов, подчас не проявляют выраженного действия при некоторых формах депрессий. Клинический эффект антидепрессантов развивается со слишком большим латентным периодом. За последние годы появилось целое семейство новых препаратов, резко отличающихся от классических трициклических соединений не только по строению, но и по фармакологическому спектру (миансерин, тразодон, иприндол, виллоксазин и пр.), вследствие чего они объединены термином "атипичные" антидепрессанты. Но особенно большой прогресс произошел в области изучения механизмов действия антидепрессантов.

Изучение биологических основ действия психотропных средств, особенно таких, как антидепрессивные препараты, представляется чрезвычайно важным не только с позиций объяснения их фармакологического эффекта, но и для углубления в чрезвычайно сложную, но и очень заманчивую проблему патогенеза психопатологических процессов, их биологических основ и коррелятов. Важнейшей и труднейшей проблемой психофармакологии и биологической психиатрии является осознание сущности взаимодействия химических соединений с носителем нейродинамических психических процессов мозга. Каким образом психофармакологическое воздействие, основанное на возникновении связей и отношений с биохимическими системами мозга, превращает-

ся в биологическое, в изменение психических состояний, аффектов, процессов мышления? Прямых ответов на эти вопросы пока нет.

Однако сегодня уже совершенно ясно, что механизм действия психотропных средств не может быть понят на основе модельных и статичных представлений о нейрохимических процессах синтеза и обратного захвата медиатора, воздействуя на пре- или постсинаптические рецепторы, без учета хорошо известных по другим физиологическим системам механизмов гомеостатического и адаптивного саморегулирования, способности живых систем к перестройкам и адаптивным сдвигам при длительном воздействии каких-то факторов.

Лавина новых, оригинальных фактов о взаимодействии антидепрессантов, особенно типичных, с нейромедиаторными системами мозга, привела к ревизии доминирующих в течение длительного времени катехоламиновой и индоламиновой гипотез депрессии. Стало очевидным, что использовавшийся в течение ряда десятилетий, с момента открытия первых антидепрессивных средств, принцип фармакологической оценки и изучения антидепрессантов по их эффекту, при однократном введении не является адекватным приемом их экспериментального изучения.

Принципиальное значение для дальнейшего развития проблемы фармакологии антидепрессантов имеет и то, что все исследования по эффектам АД на рецепторы и нейрохимические процессы проведены на субстратах, полученных от нормальных, здоровых животных, а выводы о предполагаемых механизмах АД экстраполируются на их лечебный эффект у больных депрессией. Поэтому для проблемы изучения АД важным является изыскание новых поведенческих моделей, адекватных для изыскания и изучения новых соединений с предполагаемым антидепрессивным эффектом. Моделей, пригодных для выявления как классических, так и атипичных АД, не только при однократном, но и при хроническом введении АД, объединение поведенческих и биохимических исследований на одних и тех же животных с выявлением коррелятивных или причинно-следственных отношений между отдельными показателями.

Особенно большой интерес приобретает проблема взаимодействия антидепрессантов с рецепторами синаптических мембран, открытие имипраминовых, дезипраминовых и пр. мест связывания, изучение их роли в функциональных процессах нейромедиаторных систем. Функция рецепторов зависит от иерархии супрамолекулярной организации мембранных белков, выполняющих три основных процесса: детекцию химического сигнала, сопряжение этого детектора (места связывания лиганда) с преобразователем, и преобразование химического сигнала, возникающего экстраклеточно по отношению к рецептору, в метаболический ответ клетки.

Выявление факта, что пресинаптические терминалы могут содержать более одного передатчика, а интегративное воздействие медиатора и комедиатора на постсинаптическую мембрану определяет ответную функцию и состояние рецептора, — открывает новые перспективы изучения механизма действия АД. Рецепторы (места связывания) АД с синаптическими мембранами, видимо, в последующем будут

идентифицированы как рецепторы для комедиаторов, интегрирующих функцию катехол- и индоламинергической систем, а идентификация этих гипотетических эндогенных регуляторов даст новый толчок для развития представлений о биологической основе аффективных расстройств.

Некоторые новые материалы о возможных молекулярно-биологических и нейрохимических основах действия антидепрессантов, актуальные как для фармакологии, так и биологической психиатрии, несомненно будут интересны и полезны для специалистов соответствующего профиля.

Академик АМН СССР
А.В. Вальдман

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - антидепрессанты	S_1 - или 5-OT_1 -серотонин-1-рецептор
МАО - моноаминооксидаза	S_2 - или 5-OT_2 -серотонин-2-рецептор
НА - норадреналин	^3H -ИМИ - ^3H -имипрамин
ОТ - окситриптамиц, серотонин	^3H -ДМИ - ^3H -дезметилимипрамин
$5,7\text{-ДОТ}$ - $5,7$ -дезокситриптамиин	K_d - константа диссоциации
ДА - дофамин	V_{\max} - концентрация мест специфического связывания
$\beta\text{-АР}$ - бета-адренорецептор	ЛСД - диэтиламид, лизергиновой кислоты
АХ - ацетилхолин	

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

А.В. Вальдман

1. Клинико-экспериментальные сопоставления о функциональном состоянии моноаминергических нейромедиаторных систем при депрессиях и применении антидепрессантов

1.1. Методологические аспекты фармакологии антидепрессантов

Внимание к антидепрессивным психотропным средствам за последнее десятилетие необычайно расширилось. Во всем мире множество лабораторий занято изучением механизмов действия этой весьма интересной с теоретических позиций и важной для клинической практики группы психотропных препаратов. Однако на пути поиска новых антидепрессантов (АД) и изучения их механизмов действия, а также рационального назначения для лечения больных различными формами депрессий возникает множество проблем, часть из которых имеет принципиальный характер. К таким принципиальным, по существу методологическим проблемам, связанным с изучением АД относятся:

1) доказательство наличия причинной связи между биохимическими изменениями в обмене нейромедиаторов, выявляемыми у депрессивных больных в клинике, и психопатологической симптоматикой этого заболевания;

2) возможность экстраполяции данных по влиянию антидепрессантов на обмен нейромедиаторов в моноаминергических системах мозга, полученных на животных, для объяснения механизма их лечебного эффекта на психические функции у человека;

3) взаимоотношения между острым эффектом антидепрессантов, выявленным в экспериментах *in vitro* или *in vivo* с их действием при длительном применении;

4) установление причинно-следственных связей адаптивных перестроек нейрональных рецепторов мозга с редукцией депрессивной симптоматики;

5) допустимость экстраполяции данных о динамике состояния нейромедиаторных систем мозга, полученных при хроническом введении антидепрессантов у животных с нормальной психикой, на их лечебный эффект при психопатологии у человека;

6) возможность моделирования состояния депрессии у животных и применимость этих моделей для отбора и поиска новых антидепрессантов; соотношение между биохимическими и поведенческими концепциями депрессии и моделями депрессивно-подобных состояний;

7) допустимость объяснения психопатологического состояния депрессии изменениями коммуникативных связей между нервными элементами в аспекте сдвигов синаптических процессов (концентрация медиатора, чувствительность рецептора).

В конечном итоге все эти вопросы являются разными аспектами

одной общей методологической проблемы о связи биологического и психического.

Развитие научных поисков и исследований в области психофармакологии может базироваться только на конкретных экспериментальных данных поведенческого, биохимического, молекулярного уровней и всякая новая группа фактов и методов исследования, безусловно, обогащает науку, открывает новые горизонты познания тайнств работы мозга, способствует более глубокому пониманию возможных причин возникновения психопатологии. Однако на всех этапах эксперимента, при обобщении итогов и формулировании выводов, исследователь должен базироваться на верных и прогрессивных методологических основах. Применительно к проблеме изучения действия антидепрессивных средств у очень многих исследователей доминирует тенденция упрощенного подхода к экстраполяции своих экспериментальных данных на механизм лечебного действия АД в клинике. Как правило, оценивается какой-то один аспект влияния АД на обмен моноаминов мозга или взаимодействия с рецепторами. Естественно, что в методологическом плане такой подход не корректен. Следует подчеркнуть, что сам автор широко известной катехоламиновой гипотезы депрессий Schildkraut в своих обобщающих работах повторно указывает, что гипотезы, связывающие психопатологические аффективные нарушения у человека с изменением метаболизма биогенных аминов, в лучшем случае являются редуccionистскими ультраупрощениями очень сложных биологических состояний. Тем не менее, эта гипотеза имела несомненную эвристическую ценность, так как стимулировала поиск новых антидепрессантов.

1.2. Биохимические характеристики нейромедиаторных систем при депрессиях

Последние 10-20 лет ознаменовались немалыми успехами на пути поисков биологических маркеров аффективных расстройств. В этом плане более репрезентативны исследования, выполненные в клинике, поскольку эксперименты, осуществляемые на здоровых животных не могут служить базой для выявления нейрохимических основ патогенеза психопатологических нарушений. Известные моноаминовые гипотезы аффективных расстройств, как катехол-, так и индоламинергические, основывались первоначально на экспериментальных данных о действии трициклических АД на процессы транспорта моноаминовых нейромедиаторов. В последующем с целью получения более прямых доказательств, были использованы разнообразные приемы, возможные в клинических условиях: а) определение концентрации моноаминов и продуктов их биотрансформации в ликворе депрессивных больных до и после пробенецида - блокатора оттока кислых метаболитов MAO из ЦНС в кровоток; б) определение содержания МА и метаболитов (post mortem) в мозговой ткани депрессивных больных, погибших в результате суицида; в) определение уровня МА и их метаболитов в крови и моче при лечении антидепрессивных больных препаратами, обладающими различным нейрохимическим спектром антидепрессивного дейст-

рия; г) оценка обратного захвата МА мембранами тромбоцитов и радиолигандный анализ мембранных рецепторов (тромбоциты, лимфоциты) у депрессивных больных. Однако, несмотря на достаточно большой объем клинических исследований, достоверные количественные данные, характеризующие обмен МА при депрессиях, весьма фрагментарны, а результаты наблюдений достаточно разнозначны.

Функциональная активность норадренергических систем мозга у депрессивных больных косвенно оценивалась по содержанию в моче основного метаболита НА (3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоль, МОФЭГ). Известно, что более половины от общего количества МОФЭГ, экскретируемого с мочей, образовано процессами центрального метаболизма НА. На основании целого ряда наблюдений (Schildkraut, 1978; Mavv, 1978; Beckman, Goodwin, 1980 и др.) выделено два типа депрессий. У депрессивных больных с более низким уровнем МОФЭГ проявляется положительный лечебный эффект от имипрамина и дезипрамина, но они резистентны к терапии амитриптилином; на тест-дозу d-амфетамина больные этой подгруппы реагируют транзиторным улучшением настроения. Постулируется, что у таких больных первично доминируют нарушения метаболизма НА. Депрессивные больные с высоким суточным уровнем экскреции МОФЭГ не отвечают улучшением состояния на терапию имипрамином и дезипрамином, но проявляют положительный эффект на лечение амитриптилином, d-амфетамин не вызывает у них позитивного эффекта. Допускается, что в этой подгруппе доминируют нарушения обмена серотонина. Однако, несмотря на привлекательность такой схемы, нет никаких прямых данных подтверждающих, что сдвиги метаболизма НА отражают изменения настроения и поведения. Показано (Hollister et al., 1978), что у психически здоровых людей суточная экскреция МОФЭГ колеблется в 4 раза, и эти колебания перекрывают параметры сдвигов, установленные у депрессивных больных. Известно также, что состояние стресса существенно влияет на экскрецию МОФЭГ, а повышенный уровень секреции кортикостероидов при депрессии косвенно отражает наличие стрессорной напряженности. Существенным возражением является и то, что в период ремиссии обнаруженные у больных депрессией биохимические сдвиги не нормализуются. Уровень экскреции МОФЭГ константен у одного и того же больного в разные этапы динамики болезни (Saxzulo et al., 1982). Это также затрудняет непосредственную ассоциацию показателей метаболизма НА с патогенетическим фактором заболевания, тем более, что МОФЭГ является суммарным показателем процессов метаболизма НА не только в ЦНС, но и на периферии. Следует также отметить, что ни один из показателей обмена МА, обнаруживаемых в клинике, не может дать достаточной информации о том, в каком конкретном звене цепи синтеза и превращений МА проявляется дестабилизация этой системы.

Ряд клинических наблюдений свидетельствует о снижении уровня 5-ОИУК - метаболита серотонина - в цереброспинальной жидкости депрессивных больных (Murphy et al., 1978; Goodwin, 1978). У больных с более низким уровнем 5-ОИУК терапевтический эффект

проявляется при назначении хлорипрамина, амитриптилина, а также 5-окситриптофана, но эти больные были относительно резистентны к лечению нортриптилином. Напротив, больные, у которых уровень 5-ОИУК был в пределах нормы, позитивно реагировали на терапию нортриптилином и имипрамином. На этом основании допускалось, что в первом случае имелся дефицит серотонина, а во втором – норадреналина. Однако следует учитывать, что при назначении антидепрессантов – третичных аминов в организме происходит их метаболизм с образованием вторичных аминов, которые отличаются спектром своего нейрохимического действия. Кроме того, преимущественность воздействия трициклических антидепрессантов на захват НА или 5-ОТ весьма относительна, а при хроническом их применении большее значение имеют адаптивные перестройки мембранных рецепторов, а не воздействие на процессы обратного захвата медиаторов. Поэтому не было установлено какой-либо достоверной зависимости между выраженностью ингибирующего действия трициклических АД в отношении обратного захвата НА и/или 5-ОТ и их клинической эффективностью (Wood, Corpen, 1982). Наиболее ярким фактом, противоречащим этой концепции, является наличие отчетливой антидепрессивной активности у дипридола, не обладающего способностью блокировать обратный захват МА и не изменяющего turnover НА при хроническом введении.

В большинстве клинических исследований у больных оценивалось состояние метаболизма либо НА, либо 5-ОТ. Только в единичных наблюдениях, выполненных на небольшой клинической группе одновременно сопоставлялся уровень экскреции МОФЭГ и концентрация 5-ОИУК в ликворе (Goodwin et al., 1978). При этом также были выделены две подгруппы больных. В первой – низкий уровень 5-ОИУК (ниже 100 нг/мл) сочетался с повышенной экскрецией МОФЭГ (1,5–1,8 мг за 24 ч). Во второй – высокий уровень 5-ОИУК (170 нг/мл) сочетался с более низким выделением МОФЭГ (около 1 мг за сутки). Эти данные указывают на известную реципрокность метаболизма двух нейромедиаторов. Но биохимические данные не были сопоставлены с особенностями клинической характеристики болезни, не показана динамика обмена медиаторов в ходе лечения антидепрессантами, что существенно снижает информативность этих фактов.

Таким образом, попытки выделения специфических биохимических нарушений НА или 5-ОТ систем, которые могли бы быть ответственны за развитие депрессивных состояний, не дали каких-либо четких результатов. Исследования, направленные на характеристику биохимической подосновы синдрома депрессии, выполненные методами, возможными в условиях клиники, лишь объективизировали нейрохимическую гетерогенность этих психопатологических состояний. По существу, во многих исследованиях логика основывается главным образом на положительном результате лечения при использовании АД, оказывающих преимущественное влияние либо на транспорт НА, либо серотонина. Хотя биохимические аномалии, выявляемые у депрессивных больных, не позволяют расценивать их в этиопатогенетическом плане,

Однако они могут служить определенными предикторами для выбора оптимального антидепрессивного препарата.

Появление антидепрессантов "второго поколения" (так наз. "атипичные антидепрессанты") во многом поколебало логические построения, положенные в основу представлений, отводящих основную роль дефициту МА в патогенезе депрессий. Отдельные представители этой подгруппы антидепрессантов не оказывают влияния на процессы обратного захвата моноаминов (иприндол, миансерин, тразодон), проявляют скорее серотониноблокирующее, чем потенцирующее действие (миансерин, пизотифен). Антисеротониновое действие антидепрессантов рядом исследователей признается одним из ведущих механизмов их действия (Ögren et al., 1979; Maj, 1981). Возникли новые гипотезы, согласно которым изменения метаболизма МА являются вторичными по отношению к первичной гиперчувствительности постсинаптических рецепторов (Segal et al., 1974).

Пока не было опубликовано данных об использовании радиолигандного метода анализа нейрональных рецепторов мозга (post mortem) у депрессивных больных. Но целый ряд наблюдений указывает на изменения числа (B_{max} имипраминовых, $\alpha=2$ и β -адренергических мембранных рецепторов тромбоцитов и лимфоцитов у депрессивных больных. Эти факты позволяют скорее предположить генерализованное снижение синтеза белков-рецепторов, чем изменения их свойств, так как при снижении B_{max} аффинность рецепторов (K_D) у депрессивных больных находится на том же уровне, как и у психически здоровых лиц. При лечении депрессивных больных, несмотря на улучшение состояния (оценка по шкале Гамильтона) не обнаружено какой-либо динамики связывания 3H -имипрамина с мембранами тромбоцитов. Иначе говоря, этот показатель, отражающий состояние так называемых имипраминовых рецепторов (точнее мест связывания), не коррелирует с психическим состоянием (state independent) и скорее отражает генетические особенности индивида. У монозиготных близнецов показатели B_{max} для имипраминовых рецепторов идентичны (Paul et al., 1981), что также указывает на роль генетического фактора в количественном представительстве этих рецепторов. Сопряжение имипраминовых рецепторов с пресинаптическим механизмом транспорта серотонина (Langer et al., 1981) акцентуирует роль индоламинергической системы в патогенезе депрессий. На основании экспериментальных данных о наличии циркадных, в том числе суточных, ритмов в динамике числа (B_{max}), но не аффинности (K_D) α - и β -НА, ДА-, опиатных и бензодиазепиновых рецепторов Goodwin et al. (1982) выдвигают в качестве патогенетического фактора депрессий нарушение циркадных ритмов нейрохимических процессов мозга. Это хорошо соотносится с циклическостью и сезонностью течения заболевания, суточными колебаниями выраженности клинических проявлений болезни, нарушениями стадий сна, ранним пробуждением депрессивных больных. Не получила подтверждения гипотеза о роли дисфункции (дефицита) эндорфинов у депрессивных больных. Не выявлено достоверных отличий уровня эндорфинов у психически здоровых лиц и при депрессивных состояниях.

Налоксон у депрессивных больных не проявляет отчетливого воздействия на психопатологическую симптоматику (Emrich et al., 1983).

1.3 Избыток или недостаток нейромедиатора?

Так в полемическом плане ставит вопрос Маав (1979), обсуждая проблему взаимосвязи процессов нейромедиации и патогенеза депрессии. Экспериментальные данные, полученные при хроническом применении трициклических АД, позволяют утверждать обе альтернативы.

Вопрос о том, что является ведущим патогенетическим фактором депрессивных состояний: дефицит или избыток моноаминов (или гиперчувствительность рецепторов) и в отношении какой нейромедиаторной системы (КА или 5-ОТ) это проявляется, по разному освещается разными исследователями (см. И.П. Лапин, 1982; Leonard 1980; van Praag, 1983). Острота проблемы обусловлена тем, что как для стратегии поиска новых антидепрессантов, так и для оптимизации терапии депрессий, принципиально важно ясное понимание, что является основным: снижение или избыточная активность центральных НА и/или 5-ОТ систем. На данном этапе ни одна из двух гипотез не имеет решающих доказательств, позволяющих отвергнуть альтернативное объяснение.

Ряд фактов свидетельствует, что при хроническом применении антидепрессантов происходят такие изменения в НА-ергических системах мозга, которые указывают на усиление (облегчение) передачи в НА синапсах. С другой стороны, столь же определенные факты свидетельствуют о снижении нейротрансмиссии в НА-ергических синапсах. В таблице 1 сопоставлены некоторые данные, полученные при назначении АД (имипрамин, дезипрамин, иприндол) в течение 7 и более суток. Левая графа включает наблюдения, указывающие на снижение функциональной активности мозговых НА-ергических нейронов. Так, после хронического введения дезимипрамина активность тирозингидроксилазы (ТГ) в области синего пятна снижается на 30% (Segal et al., 1974). Поскольку ТГ является лимитирующим звеном в синтезе НА, можно считать, что образование НА пресинаптическими терминалями снижено. Хроническое применение антидепрессантов снижает уровень эндогенного НА мозга. Не только трициклические антидепрессанты, но и иприндол, не влияющий на обратный захват КА, при хроническом введении снижают чувствительность β -АР, определяемую по изменению реакции у АМФ (Sulzer et al., 1978). Произходит уменьшение числа постсинаптических β -АР (Vadegjee et al., 1977; Selinger-Barnetti, 1980), снижается ритм разряда нейронов LC (Sveasova, Urdla, 1978). Правая часть таблицы включает наблюдения, свидетельствующие о повышении функциональной активности НА-ергических нейронов мозга. Об этом косвенно свидетельствует нарастание уровня МОФЭГ, отражающего повышение turnover НА при хроническом назначении антидепрессантов (Tang et al., 1978), а также снижение обратного захвата моноаминов (Schildkraut et al., 1970). Снижение чувствительности ауторецепторов (α -2 АР) нейронов LC приводит к усилению разрядов вследствие ослабления тормоз-

Таблица 1. Сопоставление основных фактов, свидетельствующих об изменении функциональной активности норадренергических систем мозга при хроническом применении антидепрессантов

Снижение функционального состояния	Повышение функционального состояния
Угнетение активности тирозин-гидроксилазы	Повышение уровня МОФЭГ' (нарастание turnover НА)
Снижение содержания эндогенного НА	Блокирование обратного захвата НА
Субчувствительность β -адренорецепторов	Снижение чувствительности α -2 ауторецепторов LC
Уменьшение числа β -адренорецепторов	(ослабление аутоингибирующего эффекта) и усиление разрядов
Снижение ритма тонической активности нейронов LC	Повышение высвобождения НА вследствие десенситизации пресинаптических α -2 адренорецепторов

ного, аутоингибирующего эффекта (Wolfe et al., 1978). Так как α -2 AP на пресинаптических терминалях ограничивают высвобождение медиатора, развитие субчувствительности этих пресинаптических рецепторов сопровождается усилением выброса НА.

Разноплановость экспериментальных фактов, порой входящих в противоречие с классической катехоламинергической теорией, побуждает отдельных исследователей к пересмотру господствующей гипотезы Schildkraut. Так, Segal et al. (1974), выдвинули гипотезу, согласно которой депрессии развиваются вследствие повышенной чувствительности рецепторов к катехоламинам, что вторично приводит по механизму отрицательной обратной связи к снижению пресинаптической активности. Эффект антидепрессантов связывается с еще большим ограничением пресинаптического оттока, вследствие угнетения захвата медиатора. Поскольку хроническое назначение АД вызывает снижение чувствительности и числа α -2 AP, было высказано допущение (Smith et al., 1981), что депрессия может являться результатом аутерчувствительности НА механизмов, возможно от изменения функции пресинаптических α -2 AP. На основании того, что резерпин у животных вызывает депрессивно-подобные состояния, сопровождающиеся повышением числа β -AP, а у людей резерпин вызывает отчетливые депрессивные состояния, было высказано предположение, что up regulation β -AP является одним из патогенетических факторов депрессии (Palmer et al., 1976).

Оценивая динамику воздействия АД на эффективность НА в области синапсов, Willner и Montgomery (1980) подчеркивают, что эффективность НА в области постсинаптических рецепторов после первоначального повышения в ходе хронического назначения АД за-

тем возвращается к своему исходному уровню. Поэтому любая попытка решения вопроса с позиции статического состояния нейрохимических систем (недостаток или избыток нейромедиатора?) не может быть признана адекватной, поскольку не учитываются адаптивные изменения живых систем. Существенным недостатком всех теоретических построений, связанных с проблемой нейромедиаторной эффективности КА-эргических систем при депрессии и при назначении АД является и то, что акцент делается только на сами НА-эргические системы. Но как уже рассматривалось нами ранее (Вальдман, 1982), представления о синаптической "передаче" в области НА-содержащих терминалей является в значительной степени условным, схематизированным и не отражает реальность микроструктурной организации НА-эргической системы мозга. Гораздо важнее оценивать и учитывать как отражаются изменения НА-эргического "оттока" на функции нейронов, сопряженных с НА терминалями. Этот вопрос практически не исследован. Активация нейронов LC или прямая ионофоретическая аппликация НА на нейроны коры головного мозга, пирамидные нейроны гиппокампа или клетки Пуркинье мозжечка вызывает однотипное угнетение ритма их спонтанных разрядов (Siggins et al., 1971; Nakai, Takagi, 1974). Чувствительность нейронов *g. singuli* к ионофоретической аппликации НА (эффект торможения) снижается в ходе хронического введения дезипрамина. На 3-6 день десенситизация слабо выражена (1-3% редукции чувствительности) на 10 сутки - 33%, а к четвертой неделе - 43%. Такую же десенситизацию вызывает и миансерин, но не иприндол (Olpe et al., 1981), хотя последний при хроническом введении вызывает снижение чувствительности β -АР. Хроническое введение дезипрамина повышает ритм разрядов гиппокампальных нейронов вследствие снижения исходного тормозящего влияния НА системы. На нейроны латерального колленчатого тела в отношении которых ионофорез НА вызывает их активацию через посредство $\alpha-1$ АР, хроническое введение трициклических антидепрессантов реализуется усилением НА активации. Этот эффект очевидно не связан с пресинаптическими изменениями обратного захвата НА, так как иприндол, не влияющий на захват НА проявляет на данной модели аналогичный эффект (Menkes et al., 1983). В настоящее время затруднительно представить какую-либо завершенную концепцию о значении этих сдвигов нейрональной активности в развитии специфического психотропного эффекта антидепрессантов.

2. Влияние антидепрессантов на функцию центральных норадренергических рецепторов

2.1. Десенситизация бета-адренорецепторов как общий механизм действия антидепрессантов

Широкий нейрохимический спектр антидепрессантов крайне затрудняет выявление того основного биохимического звена, с воздействием на которое связан их специфический клинический эффект. В общей форме, биохимические корреляты психотропного антидепрессивного

действия должны выявляться при хроническом, а не остром, применении и сохраняться некоторое время после прекращения лечения.

Наиболее общим свойством АД при их хроническом воздействии является снижение активности НА-зависимой аденилатциклазы, (Sulzer et al., 1978; Mishra et al., 1980). Не только фармакологические вещества, применяемые в клинике для лечения депрессий, но и другие терапевтические приемы (электросудорожная терапия) сопровождаются индукцией субчувствительности НА-зависимой аденилатциклазной системы. Параллельно с изменением реакции аденилатциклазы на НА отмечается и down regulation β -АР (снижение специфического связывания меченых β -адреноблокаторов). Как видно из рис. 1, хроническое введение дезипрамина на 7-21 сутки снижает (на 35-45%) в срезах коры крысы накопление цАМФ в ответ на максимально эффективную концентрацию (-)изопротеренола. Одновременно и в той же степени (на 35-40%) снижается число β -АР, определяемых по радиолигандному связыванию. Через 5-7 суток после прекращения введения дезимипрамина как число β -АР, так и реакция аденилатциклазы восстанавливаются до исходного уровня (Wolfe et al., 1978). Большое число аналогичных исследований свидетельствует, что развитие субчувствительности β -АР (снижение их числа) наблюдается при хроническом введении трициклических АД, ингибиторов МАО, а также ряда атипичных АД (иприндол). Однако такие АД как зимелидин и миансерин не вызывают изменения числа мест связывания радиолиганда с β -АР при их хроническом введении, но редукция чувствительности аденилатциклазной системы развивается (Mishra et al., 1980; Holl et al., 1982; Blackshear, Sanderq-Buch, 1982). В то же время ингибитор обратного захвата НА низоксетин, вызывающий десенситизацию НА чувствительной аденилатциклазы, не снижает числа β -АР при его хроническом введении (Maggi et al., 1980). Таким образом, снижение β -АР в ходе при хроническом введении дезипрамина. B_{max} для β -АР (гомогенаты коры мозга крыс) дано в % к связыванию H^3 -ИУР в контроле. Активность изопротеренол активируемой аденилатциклазы оценивалась в срезах коры мозга по образованию цАМФ (в % от контроля). На

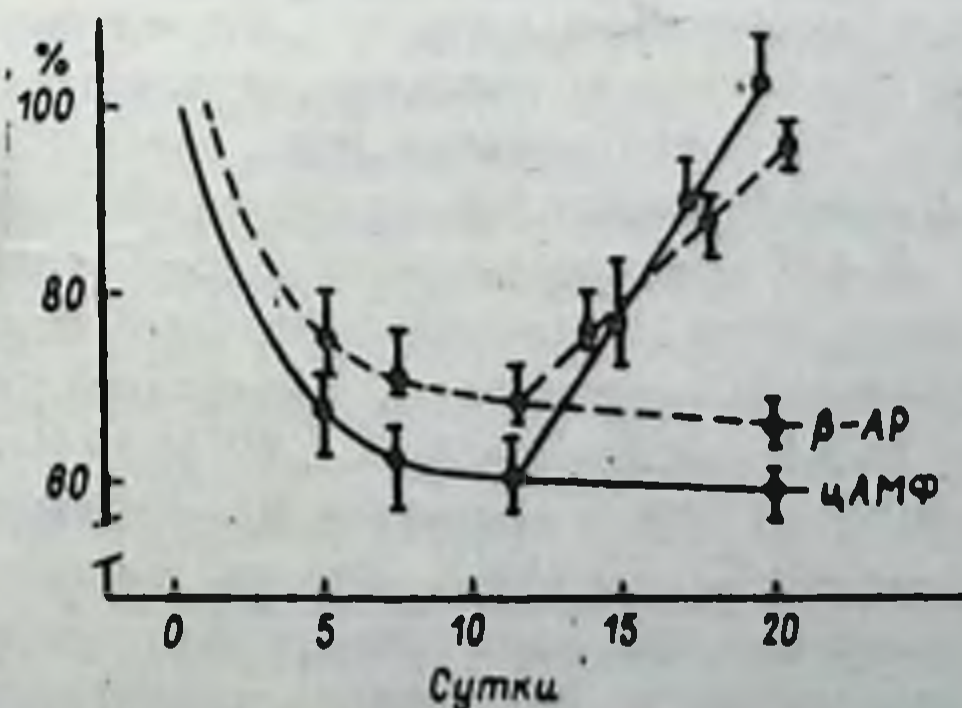


Рис. 1. Динамика плотности β -АР и аденилатциклазной активности

11 день – прекращение введения дезипрамина – восстановление показателей до исходного уровня, хронического применения не коррелирует со способностью ингибировать захват НА. Так, антидепрессант имприндол, не угнетающий обратного захвата НА и не ингибирующий MAO, угнетает специфическое бета-адренорецепторное связывание, а кокаин и низоксетин, активно угнетающие обратный захват НА, не изменяют числа β -АР при их длительном введении и не обладают качествами антидепрессивных препаратов в клинике.

Временные параметры адаптивных перестроек β -АР и развития специфического антидепрессивного эффекта в клинике совпадают. Это и послужило основой для гипотезы (Sulzer et al., 1978), что длительный латентный период проявления терапевтического эффекта АД связан с периодом адаптивных перестроек адренорецепторов. Положение о том, что АД снижают эффективность воздействия НА на β -АР нейронов головного мозга и ослабляют вторичный внутриклеточный ответ на нейромедиатор входит в противоречие с классической катехоламиновой теорией, подчеркивающей значение ингибции обратного захвата и повышение концентрации КА у постсинаптических рецепторов как основу клинического эффекта антидепрессантов. Следует отметить, что клиническое применение рецерпина, пропранолола (блокатора β -АР) в ряде случаев сопровождается развитием депрессивной симптоматики. Экспериментальные данные свидетельствуют, что при этом происходит повышение чувствительности аденилатциклазы, сопряженной с β -АР, на воздействие норадреналина. Идея "патологии рецепторов" (Agius, 1983) и сопряженных механизмов все шире распространяется в биологической психиатрии. Как врожденные дефекты рецепторных функций, так и нарушения сопряжения рецептор-эффекторной системы, а также аутоиммунные повреждения рецепторов, могут лежать в основе психиатрической патологии также, как они выступают при болезни Паркинсона (снижение числа ДА-рецепторов полосатого тела), при гипертиреозидизме (повышение числа β -АР в миокарде), миастении (циркулирующие аутоантитела к Н-холинорецепторам миеврального синапса) или аллергической астме (аутоантитела к β -АР бронхов). Развитие субчувствительности β -АР при остром воздействии агониста или антидепрессанта типа импрамина, и при хроническом введении антидепрессантов различаются, что следует из сопоставления ряда экспериментальных данных (табл. 2). Десенситизация НА-сопряженной аденилатциклазы или уменьшение числа β -АР при хроническом применении трициклических АД не развиваются, если предварительно была осуществлена деструкция пресинаптических КА-ергических терминалей (6-оксидофамин), заблокированы β -АР пропранололом (Wolfe et al., 1978) или осуществлено предварительное разрушение НА-ергических нейронов синего пятна (Sulzer et al., 1983). Это указывает на необходимость наличия норадреналина для развития адаптивных перестроек β -АР под влиянием трициклических АД. Однако развитие субчувствительности β -АР не связано исключительно с повышенным содержанием агониста (НА), так как некоторые атипичные антидепрессанты (зимелидин, миансерин) снижают чувствительность аденилатциклазной

Таблица 2, Различие механизмов субчувствительности бета-адренорецепторов

Острый эффект агониста β -АР или трициклического антидепрессанта	Эффект хронического введения антидепрессантов
- инкубация срезов мозга вызывает быстро развивающуюся (60 мин) субчувствительность	- длительное (10-21 день) системное введение антидепрессантов
- ^3H - ДНА связывание снижено на 25-35%	- ^3H -ДНА связывание снижено на 25-40%
- полная обратимость β -АР после отмывания через 120 мин	- необратимые конформационные изменения (receptor internalization) обратимость от de novo синтеза рецепторов (?)
- на фоне инкубации с изопротеренолом (30 мин), приводящей к снижению связывания на 50-55%, инкубация антидепрессантами не дает дополнительного эффекта	- после хронического введения инкубация срезов с изопротеренолом <i>in vitro</i> вызывает дополнительное снижение связывания ^3H -ДНА
- десенситизация β -АР при инкубации срезов мозга с агонистами КА устраняется ГТФ	- ГТФ не устраняет субчувствительность β -АР

системы без изменения числа β -АР, а сами они не ингибируют обратного захвата НА.

За последние годы выявлено тесное взаимодействие норадрен- и серотонинергической систем на молекулярном уровне. Дезипрамин (7 дней по 15 мг/кг) не изменяет числа β -АР, если у животного предварительно осуществлялась деструкция серотонинсодержащих терминалей (5,7-ДОТ). Однако дезипрамин снижает в этих условиях чувствительность НА-зависимой аденилатциклазы к изопротеренолу (Sulzer et al., 1983). Следовательно, серотонинергические терминали (или 5-ОТ "вход") необходим для снижения числа β -АР, но не индукции субчувствительности системы, образующей цАМФ на введение агониста. Отмечается феномен диссоциации между сдвигом V_{max} для β -АР и нейрогормональной чувствительностью аденилатциклазы. При отсутствии серотонинового воздействия происходит как бы разобщение β -АР и аденилатциклазы. Однако при тех же условиях (разрушение 5-ОТ терминалей) хроническое введение миансерина сопровождается развитием субчувствительности НА-активируемой аденилатциклазы в срезах коры мозга крыс (Barbaccia et al., 1983). Предполагается, что миансерин изменяет β -рецепторную функцию как котрансмиттер-модулятор, действуя на сопрягающую систему того же синаптического рецептора.

Места связывания имипрамина локализованы на серотонинергических терминалях и являются частью супрамолекулярной организации

Механизма обратного захвата. Присутствие имипрамина в этих местах связывания необходимо для развития субчувствительности β -АР сопряженной аденилатциклазы. Места связывания миансерина отличаются от таковых для имипрамина, но они также модулируются серотонином. Как полагает Costa, все антидепрессанты в конечном счете оказывают воздействие, конвергирующееся на НА-нейронах, поскольку изменения, вызываемые в серотонинергической системе, опосредуются интранейрональным механизмом, который "гармонизирует" серотонин-норадренергическое взаимодействие. Эта интранейрональная система оперирует либо посредством нейротрансмиттера, воздействующего на места распознавания, локализованные в норадренергическом синапсе, либо посредством котрансмиттера (модулятора), воздействующего на механизмы сопряжения (coupling) того же рецептора (Barbaccia et al., 1983).

2.2. Структура бета-адренорецептора

Современная концепция рецепторов представляет их как включенные в мембрану олигомерные белки, распознающие и воспринимающие химический сигнал и трансформирующие его в прецизионный процесс генерации активности вторичных внутриклеточных механизмов (активация цАМФ, раскрытие ионного канала). Этим химический сигнал опосредуется клеткой и становится механизмом физиологической регуляции ее активности.

Сопряженный с аденилатциклазой β -адренорецептор может быть представлен как трансмембранная сигнальная и регуляторная система, пронизывающая бислойную липидную мембрану, состоящую, по крайней мере, из трех принципиальных компонентов: детектирующего устройства — рецептора, воспринимающего специфический агонист, сопрягающей системы — белка связывающего гуанил-нуклеотид, осуществляющего процесс сопряжения активированного рецептора с третьей субъединицей — с каталитическим компонентом аденилатциклазы, превращающей АТФ в цАМФ (рис. 2). Важным компонентом в регуляции β -белка является ГДФ. Под воздействием гуанозин-трифосфатазы, локализованной в непосредственной близости как к рецептору, так и к β -белку, ГДФ метаболизируется. Агонисты вызывают или стабилизируют высокую активность гуанозин-нуклеотидного состояния у β -АР. Взаимодействие агониста (H) с рецептором (R) образует низкоаффинный, легко обратимый комплекс агониста с рецептором (HR). При этом индуцируются конформационные изменения рецептора и он сопрягается с β -белком. Триада комплекс агонист-рецептор- β -белок является высокоаффинным состоянием рецептора. Образование этого комплекса сопровождается высвобождением ГДФ, что облегчает присоединение ГТФ к соответствующему регуляторному участку β -белка. Это дестабилизирует комплекс и высвобождает рецептор, а вновь образованный комплекс регулирующего β -белка с ГТФ взаимодействует с каталитическим звеном аденилатциклазы и активирует его. Таким образом, гуанозин-зависимый регуляторный белок выступает как посредник (coupler, shuttle) рецептора и аденилатциклазы.

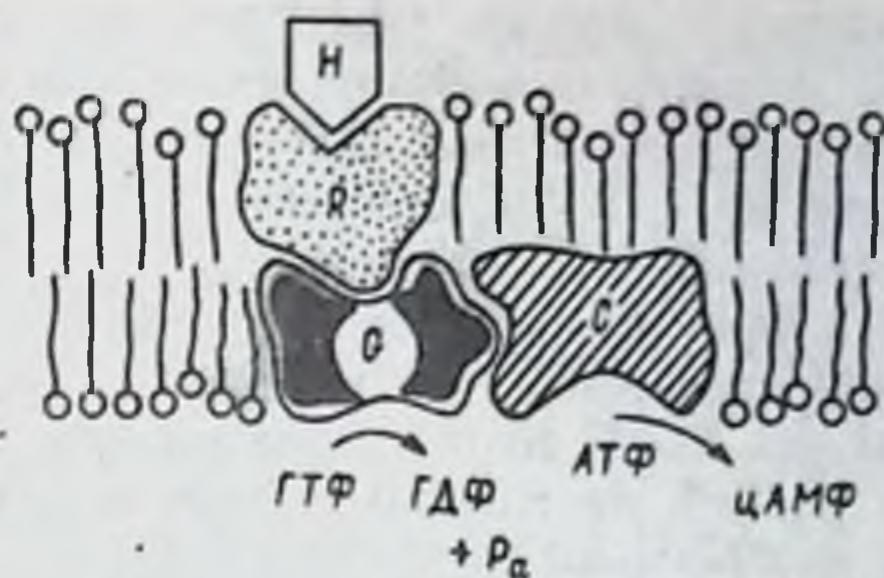


Рис. 2. Схема молекулярной организации бета-адренорецептора. Н – лиганд (норадреналин); R – рецептор. G-G регуляторный гуанин нуклеотид связывающий белок (N-белок). C – каталитическое звено аденилатциклазы, P_a – неорганический фосфат

Однако β -адренорецепторы не являются статичной сущностью плазматической мембраны. Как мембранолокализованные субстраты они находятся в динамичном состоянии как в аспекте, их turnover (синтез de novo, транспорт, встраивание, интернализация, превращение), так и мобильности в плоскости мембраны. Показано, в частности, что по аксону НА нейронов от IC транспортируются не только синтезирующие ферменты (ТГ, ДА- β -ОН) и гранулы моноаминов, но и места связывания ³H-ДНА (Levin, 1982). Разрушение восходящих аксонов НА-ергических путей (6-ОДА) сопровождается нарастанием числа мест радиолигандного связывания проксимально локализации повреждения. Проведенный анализ позволил отнести эти рецепторы к β -1 подтипу. Бета-адренорецептор подвержен очень динамичной регуляции в зависимости от концентрации и длительности действия на него агониста. Поэтому внутриклеточный ответ не является производным от экстраклеточной концентрации сигнальной молекулы, в данном случае НА. Возможны очень большие вариации клеточного ответа при одной и той же концентрации агониста-нейропередатчика. Способность клетки отвечать на интрацеллюлярный сигнал после взаимодействия агониста с β -АР также является динамичным процессом и регулируется пока еще не идентифицированным механизмом. Можно полагать, что модификация числа или функциональной активности β -АР является адаптивным процессом на флуктуацию уровня НА *in vivo*. Следует отметить, что обнаружены также циркадные ритмы динамики числа β -АР мозга (Wirz-Justice, et al., 1980).

В радиолигандных исследованиях идентификация "мест связывания" с β -адренорецептором базируется на корреляциях между параметрами связывания и активностью аденилатциклазы. Однако ряд фактов свидетельствует, что "места связывания" с β -АР и аденилатциклаза являются независимыми сущностями. В неонатальном периоде в церебральной коре крыс мало β -АР (около 20% от числа рецепторов у взрослых особей – Rasagni et al., 1983). Индуцируемая NaF

аденилатциклаза развивается раньше, чем НА-стимулируемая. Солью-билизированный β -АР связывает меченый лиганд-агонист, но при этом не активируется аденилатциклаза. Добавление фосфолипидов сопровождается активацией ее (Limbic, Lefkowitz, 1978). Допускается, что β -АР и аденилатциклаза регулируются разными генами (Invel et al., 1976). Если аденилатциклаза и β -АР не обязательно сопряжены в единый комплекс, то возникает вопрос, является ли активация этого фермента необходимым процессом в инициации ответа клетки на активацию β -АР? На гладкой мышце кишечника показано, что почти тотальный необратимый блок β -АР (фотоаффинное связывание) резко двигает вправо кривую зависимости между концентрацией изопротеренола и ответом, но не снижает амплитуду максимального ответа (Takayagi et al., 1976). Допускается, что небольшой пул рецепторов, способных иницировать максимальный ответ ткани, не сопряжен с аденилатциклазой (во всяком случае нарастание цАМФ не обнаруживается). Эти, так называемые рецепторы резерва (spare receptors), видимо взаимодействуют с низкими концентрациями агониста при высокоаффинном состоянии рецептора. При этом могут активироваться Ca^{++} каналы и клеточный ответ развивается вне связи с аденилатциклазой (Купов, 1978). Существуют ли подобные процессы в популяции β -АР мозга пока не выяснено.

Функциональное состояние мозговых β -АР находятся под гормональным контролем. Снижение уровня кортикостерона (адреналэктомия) повышает чувствительность аденилатциклазы к НА в коре и лимбическом мозге крыс (Sulzer et al., 1983). Число β -АР не меняется. Возможно происходит более эффективное сопряжение рецептора с аденилатциклазой. Не исключено, что эффект стероидных гормонов реализуется на уровне транскрипции гормон-зависимых генов, ответственных за синтез рецепторных белков. Эстрадиол снижает чувствительность аденилатциклазы коры мозга крыс к изопротеренолу, но эта субчувствительность сопровождается снижением числа β -АР (Wagner et al., 1979).

Поскольку процесс сопряжения рецептора с аденилатциклазой реализуется в плазматической фосфолипидной мембране, в пределах которой осуществляются конформационные изменения белков и движения комплекса рецептор-агонист, то изменения физико-химических свойств мембраны и состояния мембранных липидов отражаются на процессах функционирования β -АР (Rimon et al., 1978; Hirata Axelrod, 1980). Показано, что число β -АР в мембране ретикулоцитов зависит от образования фосфатидилхолина. Агонисты β -АР активируют метилирование фосфолипидов (стимулируют фосфатидилэтаноламин-метилтрансферазу), что приводит к нарастанию текучести мембран и к облегчению сопряжения активированного рецептора с аденилатциклазой. Показано, что антидепрессанты (дезипрамин 20 мг/кг в/бр) повышают метилирование фосфолипидов (Rasaghi et al., 1983), что облегчает передачу сигнала от β -АР вследствие флюидизации мембраны. Однако при хроническом введении дезипрамина этот эффект исчезал.

2.3. Типы бета-адренорецепторов

Бета-адренорецепторы не являются гомогенной популяцией. Разделение β -АР на β -1 и β -2 субпопуляции первоначально было осуществлено на основании фармакологических данных и применительно к периферическим структурам. В дальнейшем были сделаны попытки идентификации типа β -АР в структурах мозга. Обычно используемые радиолиганды (^3H -DHA, ^{125}I -INVP) не являются селективными и связываются как с β -1, так и β -2 АР. Были разработаны графические и компьютерные методы анализа для выделения аффинности β -1 и β -2 рецепторов при радиолигандном связывании (Nahoraki, 1981; Minneman et al., 1982) и замещении лигандов селективными β -1 и β -2 антагонистами. Распределение разных типов β -АР в отдельных структурах мозга крысы представлено в табл. 3.

Таблица 3. Количественное распределение бета-адренорецепторов в структурах мозга крыс (по Nahoraki, 1981)

Область мозга	Тотальное содержание β -адренорецепторов (fmol.mg prot ⁻¹)	% содержания	
		β_1	β_2
Кора	120	65	35
Мозжечок	50	0	100
Полосатое тело	100	65	35
Лимбические отделы переднего мозга	70	55	45

По данным Minneman et al., (1979) хроническое введение имипрамина приводит к уменьшению числа β -1 АР в коре мозга. Однако видимо в разных зонах мозга возможны различные варианты адаптивных перестроек адренорецепторов. При хроническом введении дезипрамина происходило уменьшение числа β -2 рецепторов в мозжечке. Поскольку разрушение КА терминалей в неонатальном периоде (введение 6-ОДА) приводит к селективному увеличению числа β -1 рецепторов в церебральной коре у взрослых животных было высказано суждение (Minneman et al., 1979), что только β -1, рецепторы нейронально иннервированы. Накопление цАМФ в мозге кролика сопряжено с адренорецептором по своим фармакологическим характеристикам, соответствующим β -2 типу (Cote, Kezabian, 1978).

Молекулярные характеристики β -1 и β -2 рецепторов различаются (Venter, Fraser, 1983), однако использование антител к рецепторам, как метод их изучения, выявило определенную степень их структурной идентичности. На рис. 3 представлены современные модели этих рецепторов. β -2 АР представляется как димер, состоящий из двух идентичных субъединиц, каждая из которых содержит место связывания для лиганда. β -1 АР - мономер, весьма сходен

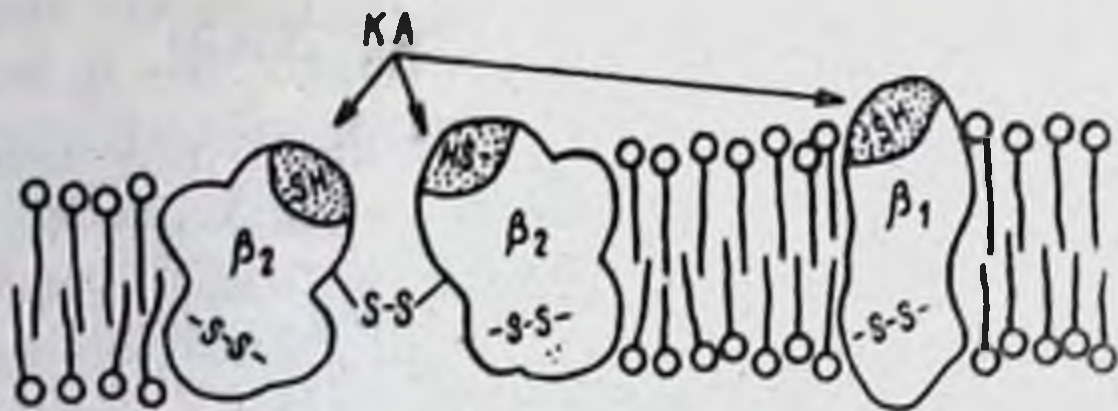


Рис. 3. Гипотетические модели β_1 и β_2 адренорецепторов

с субъединицей β_2 АР. Высказана гипотеза, что нейротрансмиттерный рецептор развивается из одного общего предшественника и что рецепторы могут иметь переменные элементы (лигандное связывание) и константные элементы (гуаниннуклеотидный регуляторный белок, Ca^{++} канал и пр.). Не исключено, что β_2 АР образовался из β_1 АР или общего предшественника посредством дупликации генов (Venter, Frazer, 1983).

Следует однако учитывать, что β -адренорецепторы найдены на астроцитах глиальной ткани (Herz et al., 1981), занимающих до одной трети всего объема мозгового вещества. По своим фармакологическим характеристикам они относятся к β_1 подтипу (Harden, McCarthy, 1982). При длительной (12 суток) инкубации клеточной культуры астроцитов с антидепрессантом (амитриптилин) снижается (на 30%) вызываемое изопротеренолом нарастание аккумуляции цАМФ. При 5-суточной экспозиции с амитриптилином достоверных сдвигов не происходит. Следовательно, хроническое воздействие антидепрессантов вызывает снижение β -адренорецепторной чувствительности в культуре астроцитов, в той же степени и в те же временные интервалы, как и β -адренорецепторную функцию мозга в экспериментах *in vivo*. Астроциты связывают также доксепин — трициклический антидепрессант (Herz et al., 1981). Видимо, во всяком случае частично, эффект антидепрессантов может быть реализован за счет их действия на глиальные элементы.

2.4. Механизм десенситизации бета-адренорецепторов

Различают 2 типа вызванной катехоламинами десенситизации аденилатциклазы, сопряженной с β -адренорецептором (Perkins, 1981). При неспецифической (heterologous) десенситизации изменяется ответная реакция клетки не только на катехоламины, но и, например, на простагландины. Механизм такой резистентности обусловлен событиями реализующимися дистально от рецепторов: возможно посредством изменения процесса фосфорилирования белков сопряженного с накоплением ц-АМФ или изменения активности каталитического центра аденилатциклазы, являющейся посредником активации ряда рецепторов. При специфической (homologous) десенситизации процесс первично связан с β -АД. Его индуцируют только агонисты, но не антагонисты рецептора (Hoffman, Lefkowitz, 1980). Бета-адреноблокаторы конкурентно антагонизируют способность агониста десенситизировать аденилатциклазу, сопряженную с β -рецептором.

Феномен десенситизации зависит от концентрации агониста, времени воздействия и температуры. Мембраны десенситизированных клеток обладают сниженной способностью связывать меченый антагонист (лиганд). Число мест связывания лигандов, специфичных для β -АД, снижается (Hoffman, Lefkowitz, 1980).

При использовании в радиолигандных исследованиях агониста рецепторов ($^3\text{H-NBI}$) был выявлен параллелизм в снижении мест связывания и активности аденилатциклазы, стимулируемой катехоламинами. Однако при использовании в качестве лиганда антагониста ($^3\text{H-DHA}$) на десенситизированных объектах снижение связывания было выражено в меньшей мере, чем снижение аденилатциклазной активности. Это явилось основанием для заключения, что в мембранах десенситизированных клеток происходит не только снижение числа β -АД но и снижение способности образовывать высокоаффинное состояние рецептора для агониста, связанное с нуклеотидным комплексом. Происходит функциональное нарушение сопряжения (coupling) активации рецептора с активацией аденилатциклазы.

Несмотря на то, что специфическая десенситизация первично развивается через посредство β -АД, для реализации самого процесса облигатно необходимы и более дистально расположенные компоненты этой системы. Снижение числа β -АД при воздействии агониста не происходит на определенной культуре клеток лимфомы, в которой отсутствует нуклеотидная регулирующая субъединица аденилатциклазы. Более детально этот процесс был исследован Su et al. (1979), Parkin (1981). Показано, что инкубация культуры клеток (астроцитома 1321 N1) изопротеренолом вызывает очень быстрое ($T_{1/2} \approx 3$ мин) снижение (до 40–50% от исходного уровня) активации аденилатциклазы. При этом еще не изменяется ни общее число β -АР, ни свойства (параметры активности) самой аденилатциклазы. Происходит нарушение сопряжения между комплексом агонист-рецептор и аденилатциклазой. Восстановление этой первой фазы десенситизации происходит также быстро ($T_{1/2} = 7$ мин) и полно. Хотя число β -АР не изменяется, но их аффинность снижается в 10 раз (по способности изопротеренола вытеснять $^{125}\text{I-IPR}$ ГТФ не влияет на аффинность изопротеренола. Длительная инкубация клеточной культуры приводит к прогрессивному снижению числа β -АР. Это выявляется методом радиолигандного связывания через 2–4 ч, а через 24 часа число рецепторов достигает уровня 5–15% от контрольного. После отмывания клеток восстановление числа рецепторов осуществляется медленно ($T_{1/2} = 14–16$ ч).

Таким образом, первая фаза десенситизации β -АР проявляется обратимым процессом изменения состояния рецептора. Несмотря на то, что лиганд связывается с рецептором, активации сопряженной аденилатциклазы не происходит. Во вторую фазу происходят более значительные изменения рецепторов, которые конвергируются в форму, не выявляемую по связыванию лиганда. Бета-адренорецепторы, потерявшие сопряжение с аденилатциклазой, могут быть отделены от нативных рецепторов при разделении субчастиц в градиенте плотности. Эта "растворимая" форма β -рецептора находится, возможно, в

мелких эндоцитозных везикулах. Уменьшение числа β -адренорецепторов не связано с протеолизом первичной белковой структуры, так как полное восстановление рецепторов происходит и в присутствии ингибиторов синтеза белка (Perkins, 1981). Видимо какие-то иные обратимые химические модификации могут лежать в основе второго типа десенситизации рецепторов, проявляющегося уменьшением их числа. Допускается, что при длительном воздействии агониста уменьшение числа мест связывания (числа рецепторов) может быть обусловлено какими-то ковалентными конформационными изменениями рецептора, что нарушает специфическое связывание лиганда. По аналогии с механизмом, исследованным для некоторых полипептидных гормонов (Gorden et al., 1982), допускается что уменьшение числа рецепторов осуществляется механизмом их интернализации (эндоцитоза). Часть плазматической мембраны с рецепторным макромолекулярным белково-липидным комплексом интернализуется механизмом адсорбтивного пиноцитоза (эндоцитоза). Образующаяся везикула может взаимодействовать с лизосомальными мембранами или вновь рециклируется и встраивается в плазматическую мембрану. Таким образом, рецепторы постоянно циркулируют, интернализуются и встраиваются, независимо от их синтеза.

2.5. Агонисты бета-2 адренорецепторов в лечении депрессий

Несмотря на доминирующие в течение уже четверти века представления о связи депрессивных состояний с редукцией синаптического НА, только в последние годы были сделаны попытки использования для лечения депрессивных больных прямых агонистов адренорецепторов. Инициатива в этом принадлежит Simon (Simon, Lecubrier, 1978), оценившего эффективность избирательного β -2 агониста салбутамола в эксперименте и в клинике. Теоретическим обоснованием для такой рекомендации явились данные о связи антидепрессивного эффекта с β -АР, отдельные наблюдения о возникновении депрессивно-подобных симптомов у больных, получавших β -АР. У животных салбутамол вызывает снижение моторной активности, антагонизм резерпиновой гипотермии (без воздействия на птоз и акинезию), антагонизм гипотермии, вызванной оксотреморином и высокими дозами аломорфина. По этим нейрохимическим тестам антагонистическое воздействие проявляют также имипрамин, виллоксазин (Lecubrier et al., 1981). В клинике салбутамол у 80% депрессивных больных, в том числе и при эндогенной депрессии, проявлял позитивный эффект. Исчезали нарушения настроения, ретардация ответных реакций. Терапевтический эффект развивался уже через 3-5 дней лечения и на этот период превышал эффект использованного для сравнения хлоримипрамина (Lecubrier et al., 1980). Все эти данные легли в обоснование гипотезы о связи настроения (mood) с состоянием постсинаптических β -АР. Однако эти факты не дают ответа на вопрос, в какой мере эффективности агониста β -2 АР в лечении депрессий можно считать доказательством значения адренергического дефицита, как

это постулировалось классической катехоламиновой теорией депрессий.

Принципиальное значение для ответа на поставленный вопрос имеет выявление тех изменений в области β -АР, которые происходят при введении агониста — салбутамола. Острый эффект салбутамола, хотя при этом и активируется β -2 АР, не сопровождается антидепрессивным клиническим эффектом, как не действуют и препараты, блокирующие обратный захват НА. Следовательно, повышение эффективности НА у постсинаптического рецептора, т.е. устранение "катехоламинового дефицита" само по себе не является ведущим фактором. По аналогии с другими антидепрессивными препаратами эффект салбутамола должен быть оценен с позиций состояния β -АР, выявляемого, либо радиолигандным связыванием, либо оценкой НА-чувствительной аденилатциклазы.

При оценке динамики β -адренезависимой аденилатциклазы (по сдвигу уровня цАМФ в плазме в ответ на инфузию салбутамола) у депрессивных больных в ходе длительного применения салбутамола (Leger et al., 1981) была отмечена такая же субчувствительность β -АР, как и при применении типичных АД. Статистически значимые сдвиги развивались на 7 сутки лечения и нарастали к 15–21 дню. Клинические проявления болезни (оцениваемые по шкале Гамильтона) также ослабевали, начиная с 7 дня терапии. Поскольку повышение уровня цАМФ в плазме при введении в кровь агониста β -АР связано с активацией бета-зависимой аденилатциклазы, преимущественно сопряженной с β -АР сосудов, эти факты указывают на адаптивные изменения β -АР, видимо аналогичные тем, что происходят при использовании АД в лимфоцитах, и в мозговых субстратах. Следовательно, не активация постсинаптического β -АР, а развитие субчувствительности β -2 АР лежит в основе антидепрессивного эффекта салбутамола, как и других АД. Следует отметить, что возможны и другие объяснения. При хроническом (14 суток), но не остром введении салбутамола вызывает у крыс повышение аккумуляции 5-ОТФ в коре, лимбических структурах среднего мозга, в полосатом теле. Содержание 5-ОТФ оценивалось через 30 мин после введения ингибитора декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (NSD-1015) и отражает повышение активности триптофан-гидроксилазы. После хронического введения салбутамола содержание эндогенного НА в мозге повышалось. Оценка уровня НА до и после угнетения тирозингидроксилазы (α -МТ) указывает на повышенную утилизацию НА в этих условиях. Каких-либо достоверных сдвигов в обмене ДА не происходило.

2.6. Гипотеза об антидепрессивном эффекте как повышении резистентности к эмоционально-стрессовым факторам вследствие субчувствительности бета-адренорецепторов

Возможная взаимосвязь стрессогенных обстоятельств жизни и депрессии отмечается рядом психиатров. Неизбегаемая эмоционально-стрессовая ситуация у животных вызывает персистирующий "дефицит"

поведения" (снижение пищевой мотивации, агрессивности, конкурентоспособности, нарушение реакции избегания-избавления и др., сходный с состоянием пассивности и угнетения мотиваций, т.е. синдромами, характерными для депрессивных состояний. Это и явилось основой гипотезы Seligman и разработанной им модели депрессии, получившей название "выученная беспомощность". Повторение стресс-воздействия в течение ряда дней приводит к адаптации и уменьшению (устранению) проявлений "дефицита поведения". В те же интервалы времени развивается и субчувствительность β -АР. На основании этих фактов Stone (1979) высказал оригинальную гипотезу о субчувствительности к НА как связующему звену между процессом адаптации к стрессу и лечебном эффекте антидепрессантов. Субчувствительность к β -АР рассматривается им как механизм, облегчающий адаптацию организма (его эмоциональных и физиологических реакций) на повторное стресс-воздействие. Этим предупреждается или ослабляется развитие депрессивно-подобного поведения, которое может быть индуцировано стрессогенными факторами. Допускается, что терапия антидепрессантами является своеобразной формой усиления адаптивных процессов к психострессирующим воздействиям, так как различные соединения группы АД за счет десенситизации β -АР ослабляют влияние стрессорных факторов на НА рецепторы. Гипотезы Stone слишком механистична и односторонне представляет сложную динамику процессов, происходящих в КА системах мозга. Однако она фиксирует внимание на том, что десенситизация β -АР выступает как один из биохимических механизмов адаптации к хроническому психическому стрессу.

Хорошо известно, что различные виды стресс-воздействий индуцируют массивное высвобождение КА в мозговых структурах и на периферии. Особенно выражена динамика метаболизма НА, в то время как сдвиги метаболизма ДА и 5-ОТ осуществляются в меньшей степени (Thiergy et al., 1968). При остром стрессе (плавание в холодной воде 4°C в течение 3 мин, 30-ти мин экспозиция на качающейся платформе 3 колебания в с) содержание НА и А в целом мозге крыс снижается, уровень ДОФУК и ГВК значительно нарастают. Содержание ДА, 5-ОТ и 5-ОИУК достоверно не изменялось (Roth et al., 1982). Через 3 часа эти сдвиги нормализовались. При оценке динамики содержания НА и А в гипоталамусе было показано, что сразу после завершения острого стресса (плавание в холодной воде) отмечается снижение уровня обоих катехоламинов. Этот декремент достигает максимума через 1 час (снижение НА на 20%, а А - на 35%). Восстановление до исходных значений происходит для НА к 14 часу, а А - через 24-48 ч. При повторном стрессировании (качающаяся платформа) в течение 21 дня (по 30 мин в сутки) и определении МА через 24 ч после завершения воздействия, не было установлено каких-либо достоверных сдвигов содержания ДА, ДОФУК 5-ОТ и 5-ОИУК ни в одной из тестированных зон мозга. Содержание НА в гипоталамусе и гиппокампе, А - в гипоталамусе прогрессивно нарастало, начиная с 7 дня и к 21 дню уровень НА и А существенно превышало контроль. Анализ с применением фузаровой кислоты (ингиби-

тор ДА- β -ОН) показывает, что 7-ми суточное хроническое стрессирование существенно снижает turnover НА в гипоталамусе и гиппокампе, а адреналина - в гиппокампе и мозговом стволе (Roth et al., 1982). При хроническом стрессе усиливается высвобождение НА из пресинаптических терминалей, что доказывается усилением биосинтеза НА с повышением активности ТГ (Stone, 1979). Уровень НА в мозговой ткани растет. Обратный захват НА может быть снижен.

Изменения обмена НА, развивающиеся при остром и хроническом стрессе (изменения синтеза, утилизации и деградации КА) исследованы многими авторами и хорошо документированы. Но только в последнее время были получены факты, позволяющие судить об изменениях чувствительности постсинаптических адренергических рецепторов при стрессе. Радиолигандный анализ состояния β -АР показал, что при хроническом стрессе снижается число рецепторов без изменения их аффинности (Nomura et al., 1981; Stone, Platt, 1982). Такие изменения рецепторов выявлены в коре, мозжечке, гипоталамусе, мозговом стволе (Torda et al., 1981) при иммобилизационном стрессе или только в коре (Nomura et al., 1981) при неизбежном электроболовом стрессе. Количественные изменения β -АР в гипоталамусе и стволе мозга (снижение B_{max}) достигают 50%, а в коре - 25%. Stone и Platt (1982) получили более низкие значения: в гипоталамусе снижение β -АР достигало 12-13%, а в коре - 7,5%. Адаптивные перестройки β -АР отмечаются в ходе хронического стрессирования не ранее чем через 2-4 суток в гипоталамусе и через 5-7 суток в коре и мозговом стволе. После серии повторного стрессирования (по 1 ч в течение 9 суток) и анализе состояния НА системы через 24 ч после последнего воздействия отмечается значительное снижение ответа ц-АМФ на НА (срезы коры мозга) по сравнению с контролем (Stone, 1978, 1979, 1981).

Весьма существенно, что развитие субчувствительности β -АР (снижение связывания 3H -ДНА, уменьшение реакции аденилатциклазы на НА) положительно коррелирует со степенью резистентности к стрессу. Группы животных, у которых субчувствительность β -АР развивалась в большей степени, в ходе хронического стрессирования проявляли большую устойчивость к стрессу: у них слабее выражена анорексия, менее выражены изменения слизистой оболочки желудка (Stone, Platt, 1982). Более выраженная корреляция между устойчивостью к стрессу и десенситизацией β -АР проявляется в гипоталамусе. В связи с этим и высказывается предположение, что именно гипоталамус является общим локусом, связанным с развитием адаптации к стрессу, эффектом антидепрессивной терапии и развитием депрессивных (во всяком случае реактивных) состояний (Stone, Platt, 1982). Однако наличие высокой корреляции ($r = 0,92$) между степенью резистентности к стрессу и субчувствительностью β -АР не свидетельствует о причинно-следственной зависимости этих феноменов. Кроме того, установление факта снижения числа β -АР при хроническом стрессе не доказывает, действительно ли при адаптации к стрессу снижаются центральные КА-ергические процессы нейротрансмиссии.

3. Взаимодействие антидепрессантов с альфа-адренорецепторами

3.1. Пресинаптическая система ауторегуляции высвобождения норадреналина

По общепринятым воззрениям, высвобождение НА регулируется пресинаптическими β_1 облегчающими ауторецепторами и $\alpha-2$ тормозными адренорецепторами (Лажгер, 1982). Если $\alpha-2$ АР активируются, то высвобождение НА ограничивается, и наоборот. Этот механизм отрицательной обратной связи обеспечивает ауторегуляцию концентрации НА в синаптической щели. Закономерности регуляции НА-эргических процессов, хорошо изученные на периферических субстратах, экстраполируются и в отношении центральных структур. При этом однако необходимо учитывать особенности организации НА-эргической системы мозга. Основная группа НА-синтезирующих нейронов, распространяющая свои аксоны почти во все мозговые структуры, расположена в области синего пятна. НА-эргическая иннервация переднемозговых отделов осуществляется исключительно от нейронов *locus coeruleus* (LC), группы A_6 через восходящий дорзальный НА пучок. В коре больших полушарий и лимбическом мозге расположена густая сеть НА-содержащих варикозных расширений терминальных аксонов и терминалей, ультраструктурной особенностью которых является отсутствие разветвленной сети истинных синаптических контактов со специализированными мембранами. Только ограниченное число терминалей (5-10%), захватывающих 3H -НА, образуют в коре головного мозга преимущественно в I-II слоях, истинные синаптические контакты (Vaudet, Dovesagiere, 1978). Следовательно, высвобождающийся НА попадает не только в синаптическую щель, но и свободно диффундирует в межклеточное пространство. В связи с этим, вопрос о наличии пресинаптических рецепторов на таких НА-содержащих терминалях и их участия в процессе ауторегуляции выброса НА требует более прецизионного доказательства.

Детальный ультраструктурный анализ нейронов LC (Shimizu et al., 1979) выявляет, что НА-содержащие гранулы содержатся в нейронах, аксонах и дендритах. Дендриты образуют множество дендро-дендритических и дендро-соматических контактов. Часть НА-терминалей на нейронах LC образована возвратными коллатеральными от аксонов тех же клеток. Таким образом, электронномикроскопические и иммунохимические (Swanson, 1976) исследования однозначно подтверждают наличие обратной связи в системе НА-эргических нейронов LC. Электрофизиологические исследования (Nakamura, 1977) свидетельствуют о тормозном характере (возвратное торможение) этой ауторегуляции. По нейрохимическим данным, реализация ингибирующего эффекта, ограничивающего ритм тонической активности нейронов LC, осуществляется через $\alpha-2$ -адренорецепторы.

Нейрохимические исследования позволяют постулировать наличие пресинаптических $\alpha-2$ -АР на мозговых НА-содержащих варикоцитах на основании того, что различные антагонисты $\alpha-2$ -АР усиливают высвобождение 3H из срезов мозга или синапсом (Wemer et al.,

1979), а по своим фармакологическим свойствам они относятся к α -2 типу (Frankhuysen, Mulder, 1982). Однако по мере углубления в исследование молекулярных свойств α -АР стала очевидна неправомерность излишней схематизации и отнесения α -2 АР к пресинаптическим, а α -1 АР к постсинаптическим. Выявились, что α -2 АР расположены не только на НА-содержащих терминалях, но и на 5-ОТ-содержащих (Frankhuysen, Mulder, 1982), а также внесинаптически. Таким образом, термины α -1 и α -2 адренорецепторы отражают фармакологические свойства, но не анатомическую локализацию рецептора. Допускается (Hoffman et al., 1980), что α -2 АР существует в двух формах: высокоаффинном состоянии для агониста (α -2 H) и низкоаффинном (α -2L). Существование двух дискретных состояний α -2 АР затрудняет интерпретацию ряда радиолигандных исследований, выполненных без учета этого факта, так как аффинность агониста или антагониста к α -2 H и α -2L АР может значительно колебаться.

Современные представления позволяют утверждать, что α -2 АР может быть ассоциирован с мембранным компонентом оккупации агониста, каковым является гуанин-нуклеотидный регуляторный белок. Активация α -2 АР приводит к угнетению аденилатциклазной активности и снижению образования ц-АМФ. Этот процесс ГТФ-зависим и потенцируется ионами натрия. Постулируется существование двух типов гуанин-нуклеотидных регуляторных белков: активирующий, сопряженный с β -АР, и тормозный, связанный с α -1 АР (Wikberg, 1982). Принципиальная схема функционирования разных адренорецепторов показана на рис. 3. α -1 АР не связан с аденилатциклазной системой.

3.2. Изменение функции альфа-адренорецепторов под влиянием антидепрессантов

Трициклические АД при однократном введении угнетают ритм разрядов нейронов LC (табл. 4). Это реализуется через α -АР, так как клонидин также замедляет активность нейронов LC, пипероксан и нохимбин (но не феноксипропан) устраняют ингибирующий эффект (Svensson, Uedin, 1978). Иприндол - антидепрессант, не угнетающий обратный захват НА, не оказывал, в отличие от трициклических соединений, влияния на ритм разрядов нейронов LC (Nybäck et al., 1975). Дезипрамин (10^{-5} М) повышал базальный отток ^3H -НА из срезов гиппокампа, но снижал индуцированное K^+ высвобождение ^3H -НА, и не изменял эффекта клонидина на пресинаптические α -АР, участвующие в высвобождении НА (Frankhuysen, Mulder, 1982). Высвобождение ^3H -НА из срезов мозга, индуцированное электрическим раздражением и связанное с активацией кальциевых каналов, дезипрамин ослаблял. Видимо эффект дезипрамина обусловлен не только воздействием на процесс обратного захвата НА, но и его мембранотропным действием, что отражается на процессах высвобождения медиатора, индуцированных деполяризацией, а также может

Таблица 4. Частота разрядов нейронов locus coeruleus при остром и хроническом введении дезипрамина (по McMillan et al., 1980)

	Частота разрядов (имп/с)
1. Контроль	1,73 ± 0,14
2. Через 90-240 мин. после дезипрамина (1,25-10 мг/кг внутривенно)	0,50 ± 11*
3. Дезипрамин 7-9 дней (5 мг/кг) через 16-18 ч после последней дозы	1,09 ± 0,24**

*¹) P < 0,05 (2 к 1) **²) P < 0,05 (3 к 2)

изменять состояние пресинаптического рецепторного комплекса.

Эффекты ряда АД на пресинаптические α -2 АР оценивались на периферической модели (по реверсии угнетающего эффекта кокаина на сокращения *vas deferens*). Дезипрамин и виллоксазин не проявили активности. Миансерин, тразодон полностью реверсировали угнетающий эффект кокаина. Амитриптилин, нортриптилин занимали промежуточное положение (Brown et al., 1980). Близкие результаты по сравнительной активности отдельных АД на центральные α -2 адренорецепторы по их способности усиливать индуцированное выделение ^3H -НА из срезов мозга были получены Bauman и Maitre (1977). Дезипрамин, нортриптилин и виллоксазин не проявили активности. Эффект миансерина и амитриптилина был примерно равен. Таким образом, при остром воздействии блокирование пресинаптических α -АР не является свойством всех АД. Этот эффект постулирован в качестве возможного механизма действия ряда атипичных антидепрессантов, не блокирующих обратный захват НА (миансерин, иприндол).

Радиолигандный анализ (Maggi et al., 1980) показал, что за исключением миансерина, все изученные АД и трициклические, и атипичные, проявляют незначительное сродство к α -2 АР (табл. 5). Определение осуществлялось по замещению связывания ^3H -клонидина. Ни иприндол, ни тразодон не обладают выраженной аффинностью к α -2 местам связывания. В то же время все АД (но не иприндол) активны в отношении α -1 адренорецепторов.

3.3. Субчувствительность альфа-2 адренорецепторов при хроническом введении антидепрессантов

Если при остром введении большинство АД угнетает ритмическую активность НА-ергических нейронов LC, то при хроническом применении АД картина существенно изменяется. В таблице 4 представлены данные из работы Mc Millan et al., (1980), отражающие определенные адаптивные изменения в системе нейронов синего пятна при длительном введении дезипрамина. Аналогичные результаты получены

Таблица 5. Влияние антидепрессантов на связывание радиолиганд (K_i мкМ) с альфа-адренорецепторами коры полушарий (in vitro)

Вещества	α -2 3H клонидин		α -1
	высокоаффинное связывание	низкоаффинное связывание	3H -WB-4101
Миансерин	0,035	0,075	0,086
Амитриптилин	0,63	0,66	0,024
Докселин	0,89	1,33	0,023
Нортриптилин	1,7	1,7	0,071
Тразодон	2,1	2,6	0,068
Имипрамин	3,4	4,3	0,058
Дезипрамин	7,6	9,0	0,15
Низоксетин	8,2	28,0	1
Флуоксетин	9,2	25,0	1
Иприндол	11,4	11,0	1
Протриптилин	14,0	12,5	0,28
Фентоламин	0,0025	0,0019	0,0036
Юхимбин	0,073	0,040	0,48
Празозин	6,4	2,6	0,00049

при хроническом введении имипрамина (Svenson, Usdin, 1978). Ритм разрядов нейронов LC, восстановивших уровень своей активности в ходе хронического применения АД, не изменяется при дополнительном одноразовом введении дезипрамина, имипрамина или клонидина (через 24-48 ч после последнего введения АД). Эти данные явились основанием для заключения о десенситизации α -2 AP, локализованных пресинаптически на НА-содержащих терминалях или на нейронах LC, при длительном применении антидепрессантов. Развитие субчувствительности α -2 AP приводит к нормализации ритма активности НА-ергических нейронов, первично угнетенных воздействием антидепрессанта, и к повышению высвобождения НА при каждом импульсе. Связывание 3H -клонидина с пресинаптическими α -2 AP резко снижается после двухнедельного введения амитриптилина (10 мг/кг внутривентрикулярно 2 раза в сутки). Однократное введение амитриптилина не влияет на аффинность связывания лиганда с мембранами, полученными из разных структур мозга.

Хроническое введение дозозависимо снижает связывание 3H -клонидина (Smith et al., 1981). Число мест связывания снижается в миндалине на $30 \pm 5\%$, в гиппокампе на $35 \pm 5\%$, в хвостатом ядре - на $35 \pm 8\%$ и в синем пятне - на $22 \pm 6\%$. В гипоталамусе сдвигов не обнаружено (табл. 6). Константа диссоциации, напротив, достоверно возрастает только в мембранах гипоталамуса. Только в высокой концентрации (10^{-5} М) амитриптилин конкурентно ингибирует связывание 3H -клонидина, не изменяя при этом числа мест связывания. Таким образом, именно снижение числа мест α -2 адренорецептивного связывания является причиной субчувствительности α -2 AP, обнару-

Таблица 6. Снижение числа α -2 мест связывания (B_{max}) в мембранах разных зон мозга после хронического применения амитриптилина

Структура мозга	Контроль		Амитриптилин 14 дней 10 мг в/бр 2 р. в сутки	
	K (nM)	B_{max} (fmol/mg)	K_d (nM)	B_{max} (fmol/mg)
Миндалина	7,0 ± 0,9	367 ± 17	5,8 ± 14	256 ± 18 ^{xxx}
Гиппокамп	6,7 ± 1,3	155 ± 10	4,2 ± 14	99 ± 8 ^{xxx}
Хвостатое ядро	10,4 ± 0,2	127 ± 11	7,3 ± 2,5	83 ± 10 ^{xx}
Гипоталамус	15,5 ± 0,3	289 ± 22	29,9 ± 7,3	322 ± 37
Синее пятно	11,6 ± 2,2	196 ± 16	10,4 ± 2,1	153 ± 11 ^x
	$x_p < 0,05$	$xx_p < 0,001$		$xxx_p < 0,005$

живаемой при хроническом применении антидепрессантов. Уменьшение числа мест связывания α -2-типа при хроническом введении АД развивается также и в тромбоцитах. Альфа-рецепторы тромбоцитов человека относятся к α -2 типу и сходны с α -2 AP мозга. У депрессивных больных терапия имипрамином или амитриптилином (2-4 недели) приводило к достоверному снижению числа мест связывания 3H -клонидина (Garcia-Selvina et al., 1981).

3.4. Субчувствительность альфа-адренорецепторов, вызванная антидепрессантами и метаболизм норадреналина

Функциональное состояние НА-ергических систем мозга может быть оценено по уровню основного метаболита НА 3-метокси-4-гидроксифенилэтиленгликоля (МОФЭГ). Если АД при хроническом введении вызывают субчувствительность α -2 AP и ослабляют механизм отрицательной обратной связи на процесс высвобождения НА, то по динамике МОФЭГ мозга возможно, хотя и косвенно, судить об уровне метаболизма НА. Известно, что содержание НА мозга или его метаболитов главным образом обусловлено интенсивностью обмена НА в варикозностях и терминалях, образованных НА-содержащими нейронами группы A_6 . Поэтому от уровня активности нейронов LC зависит как содержание НА, так и уровень МОФЭГ. Дополнительным способом анализа является использование клонидина в дозе, преимущественно активирующей α -2 AP и, следовательно, уменьшающей высвобождение НА и понижающей концентрацию МОФЭГ.

Миансерин при остром введении ослабляет вызванное клонидином снижение обмена НА мозга. При хроническом введении (14 дней, 2 раза в сутки) миансерин более не противодействует этому эффекту клонидина, уровень МОФЭГ мозга при введении малой дозы клонидина (25 мкг/кг), действующей только на пресинаптические рецепторы, снижается (Sague 1981). Однако, хроническое введение миансерина блокирует снижение уровня МОФЭГ, вызванное большой дозой клонидина.

дина, активирующей также $\alpha-1$ рецепторы (Tang et al., 1979). Эти данные указывают, что миансерин при хроническом введении видимо не вызывает субчувствительности $\alpha-2$ АР, но изменяет реактивность $\alpha-1$ рецепторов. Дезипрамин (острое введение) не блокирует снижение уровня МОФЭГ мозга, вызванное клонидином (Tang et al., 1978). При повторном введении в течение первых 5 дней индуцируемое клонидином снижение уровня МОФЭГ также не предупреждается (Sugrue, 1981). Однако при более длительном введении, через 6-9 суток развивается субчувствительность $\alpha-2$ АР и введение клонидина не сопровождается более сдвигами МОФЭГ.

Сопоставление острого эффекта дезипрамина на ритм тонической активности нейронов ЛС и на метаболизм НА мозга (по уровню МОФЭГ) выявляет корреляцию этих показателей: угнетение метаболизма НА совпадает с периодом угнетения разрядов НА-содержащих нейронов (Mc Millan et al., 1980). На 7-12 сутки хронического введения активность нейронов ЛС частично восстанавливается, приближаясь к контрольному уровню. При этом концентрация МОФЭГ нарастает выше контрольных значений, а содержание НА мозга значительно снижается. Активация метаболизма НА в ходе длительного воздействия дезипрамина не является следствием повышенной функциональной активности нейронов ЛС, так как уровень метаболита существенно превышал исходный, а ритм разрядов НА-содержащих нейронов не достигал контрольного уровня. Эти факты согласуются с концепцией развития субчувствительности $\alpha-2$ АР, что может приводить к увеличению НА, высвобождаемого при каждом разряде НА-энергического нейрона. Эффект дезипрамина сравнивался с рядом других АД (иприндол, тразодон), с салбутамолом (обладающим антидепрессивной активностью) и низоксетином (ингибитор обратного захвата НА) при хроническом введении в течение 14 дней. Ни одно соединение, кроме дезипрамина, не вызывало субчувствительности $\alpha-2$ АР, так как клонидин (25 мкг/кг) через 12 часов после завершения двухнедельного курса введения, вызывал такое же снижение уровня МОФЭГ мозга, как и в контроле (Sugrue, 1981).

3.5. Соотношения развития субчувствительности бета- и альфа-2 адренорецепторов при хроническом применении антидепрессантов

Специальный интерес имеет вопрос о взаимосвязи развития субчувствительности β - и $\alpha-2$ адренорецепторов под воздействием повторного введения антидепрессантов. Было высказано положение (Maggi et al., 1980), что изменения состояния постсинаптических $\alpha-2$ мест связывания являются следствием изменения $\beta-1$ мест связывания. Однако ряд фактов указывает, что снижение числа постсинаптических $\beta-1$ мест связывания в ходе длительного лечения АД является следствием снижения числа пресинаптических $\alpha-2$ АД, что приводит к повышению высвобождения НА. Блокирование $\alpha-2$ рецепторов феноксипропиламином ускоряет десенситизацию β -рецепто-

ров в коре мозга при повторном введении дезипрамина (Paul, Crews, 1980). Деструкция НА-содержащих терминалей (где локализованы $\alpha-2$ АР β -оксидафином предупреждает снижение числа β -рецепторов при хроническом введении дезипрамина.

Если длительное повышение интрасинаптической концентрации НА (блокирование обратного захвата) является причиной развития субчувствительности β -АР, а активация ауторегулирующих пресинаптических $\alpha-2$ рецепторов противодействует этому, уменьшая высвобождение НА, то дополнительная ингибиция $\alpha-2$ АР должна ускорить развитие субчувствительности β -рецепторов при повторном введении АД. Такая схема эксперимента и была избрана Johnson et al., (1982). Эффект дезипрамина сочетался с введением юхимбина ($\alpha-2$ антагонист), оценивалось связывание 3H -ДНА и 3H -клонидина (лиганды β и $\alpha-2$ АР) мембранами церебральной коры и лимбического мозга. Комбинированное введение этих двух соединений уже на 4 сутки приводило к снижению связывания 3H -ДНА в обеих зонах мозга. Порознь ни дезипрамин, ни юхимбин не изменяли число β -АР на 4 сутки введения. Не было достоверных сдвигов числа β -рецепторов и на 11 день введения дезипрамина (Ursillo et al., 1980). Аналогичное ускорение развития субчувствительности β -АР (снижение V_{max}) происходило на 4 сутки при сочетании юхимбина с амитриптилином и иприндолом. При комбинации всех трех антидепрессантов с юхимбином существенно усиливался метаболизм НА: концентрация МОФЭГ в коре мозга нарастала на 50-70% и этот эффект пролонгировался. Следовательно, активация turnover НА при комбинации антидепрессантов с юхимбином является причиной более быстрых адаптивных перестроек β -АР, а down-regulation β -АР развивается тогда, когда ауторегуляторный механизм отрицательной обратной связи блокирован. Динамика состояния $\alpha-2$ АР видимо опережает адаптивные изменения β -рецепторов.

4. Влияние антидепрессантов на функцию центральных серотонинергических рецепторов

4.1. Активация или угнетение серотонинергических механизмов?

Ответ на этот вопрос сегодня еще не может быть дан, хотя число исследований о действии антидепрессантов на пре- и постсинаптические механизмы серотонинергической медиации очень велико. В одном из последних обзоров (Лапин, 1982) детально рассматриваются различные аспекты и имеющиеся факты о воздействии различных АД на центральные серотонинергические процессы, а также гипотезы о связи депрессий с активностью серотонинергических систем мозга. Совершенно очевидно, что разноплановые результаты экспериментов на животных и противоречивые данные клинических исследований обусловлены очень многими факторами. Главные из них - принципиально различные эффекты, обнаруживаемые при оценке острого или хро-

нического действия АД и недопустимость сопоставления этих двух групп фактов; наличие разных типов серотониновых рецепторов с разной их локализацией в структурах мозга и неоднотипным изменением их свойств при воздействии АД; неоднозначное, а подчас противоположное действие АД на пре- и постсинаптические процессы серотонинергических нейронов в зависимости от дозы и длительности воздействия; сложные межмедиаторные взаимодействия, которые не учитывались, особенно в более ранних исследованиях, возможность опосредованного изменения ОТ механизмов за счет модуляторов или комедиаторов и, видимо, многое другое.

Считается, что транспорт ОТ через мембрану тромбоцита идентичен процессам переноса медиатора в центральных синапсах. У депрессивных больных активность переноса серотонина (V_{max}) значительно снижена, по сравнению с контрольной группой. Аффинность переносчика (K_M) мембраны тромбоцитов не различается у больных и здоровых (Tukiainen, 1981; Cooper, Wood 1980). Под воздействием лечебного курса amitriptилина (4 недели) показатель транспорта ОТ (V_{max}) не изменился, а аффинность переносчика достоверно увеличилась (K_M до лечения $0,60 \pm 0,09$ мкМ, после лечения — $2,65 \pm 0,64$). Определяется высокая корреляционная зависимость между концентрацией amitriptилина в плазме больных и изменением K_M . Нет корреляции между концентрацией amitriptилина или его метаболита нортриптилина с уровнем V_{max} . Самое же существенное, что в ходе шестинедельной терапии не установлено никакой корреляции между степенью лечебного клинического эффекта и показателями, характеризующими состояние транспортной системы для серотонина. Как отмечают Cooper и Wood (1980) курьезно, что для лечения используется трициклический АД, угнетающий процесс обратного захвата серотонина и так уже угнетенный у депрессивных больных. В то же время, миансерин обладает иными свойствами: он достоверно повышает уровень транспорта ОТ через мембрану тромбоцитов у депрессивных больных, т.е. проявляет "нормализующее" влияние на этот процесс. Разумеется, эти исследования отражают процессы периферического транспорта серотонина и отсюда не может быть сделано твердых заключений об аналогичных сдвигах в центральных серотонинергических системах. Однако, весь опыт нейрохимических исследований позволяет с большой вероятностью допускать однонаправленность изменений процессов обратного захвата в центральных и периферических транспортных системах.

Большое число наблюдений свидетельствует, что нет корреляции между степенью ингибирующего эффекта трициклических АД на процессы обратного захвата серотонина и их терапевтическим эффектом. Поэтому в последние годы основное внимание при изучении механизмов действия АД стали уделять не пре- а постсинаптическим процессам. При оценке острого эффекта АД на поведенческие проявления агонистов ОТ-рецепторов (5-метокси-N,N-диметилтриптамин) выявлено, что целый ряд АД (имипрамин, amitriptилин, тразодон, миансерин, виллоксазин) проявляют антисеротониновое действие (по тесту встряхивания головы). Иприндол и дезипрамин не проявляли

такой активности (Friedman et al., 1983). Большинство АД при остром введении подавляет также поведенческие проявления "встряхивания", вызванные введением предшественника синтеза серотонина (5-ОТФ), а также другими агонистами постсинаптических серотониновых рецепторов - ЛСД, квипазин (Ögren et al., 1979; Maj, 1982). Существенно, что антисеротониновый эффект (блокирование постсинаптических рецепторов) проявляется в значительно меньших дозах (концентрациях) антидепрессантов, чем их ингибирующее влияние на процесс обратного захвата (Hall et al., 1982; Ögren et al., 1982).

При хроническом введении (4 недели) АД потенцировали поведенческие эффекты агонистов серотониновых рецепторов. Не только амитриптилин и имипрамин, но и дезипрамин и иприндол (неактивные при остром введении) значительно усиливали "встряхивания", вызванные 5-метокси-N,N-диметилтриптамином. Эти факты указывают на изменение чувствительности серотониновых рецепторов. Селективные ингибиторы обратного захвата ОТ (флуоксетин, зимелидин), которые при остром введении потенцируют поведенческие проявления, связанные с активацией постсинаптических рецепторов, в условиях их хронического введения не проявляют такого эффекта (Fuxe et al., 1982).

Потенцирующий эффект хронического введения АД на постсинаптическую активацию ОТ-рецепторов проявляется через 24-48 ч после прекращения введения АД. Если тестирование осуществляется через 1-18 ч после инъекции последней дозы имипрамина или амитриптилина, то выявляется только блокирующий эффект АД. Следовательно, усиление реактивности серотонинергических рецепторов после прекращения хронического введения АД может маскироваться прямым блокирующим эффектом АД на эти рецепторы. В клинических условиях, когда АД назначаются дробно, с интервалами обеспечивающими постоянство концентрации препарата, блокирующий эффект АД на серотониновые рецепторы может преобладать. Выявление гиперчувствительности ОТ-рецепторов зависит от градиента снижения концентрации препарата в плазме.

Метод радиолигандного связывания позволил оценить аффинность разных трициклических и атипичных АД к S_1 и S_2 серотониновым рецепторам. В целом, АД более активно связываются с S_2 , чем с S_1 рецепторами. Но общий уровень аффинности к ОТ рецепторам не высок, за исключением миансерина и амитриптилина (Hall, et al., 1982; Ögren et al., 1982). Не выявляется корреляции между аффинностью разных АД к серотониновым рецепторам и их клинической эффективностью. Составление корреляционных матриц для большой серии АД, по их активности в ряде "антисеротониновых" тестов (ингибирование связывания 3H -ЛСД, 3H -ОТ, ингибирование "встряхивания", вызванных 3H -ЛСД и 5-ОТФ, угнетение сокращений изолированной матки, вызванных ОТ, угнетение обратного захвата ОТ) выявило наивысшую корреляцию по постсинаптическим эффектам АД (особенно в тестах с ЛСД). Но при этом не было обнаружено никаких корреляций с воздействием на пресинаптический механизм обратного захвата (Hall et al., 1982).

Поведенческие проявления активации серотониновых элементов (прекурсоры ОТ, агонисты) связаны с C_2 -рецепторами, во всяком случае – встряхивания головой (Peroutka, Snyder, 1981). Разные типы АД при хроническом введении вызывают адаптивные изменения серотониновых рецепторов (Fuxe et al., 1982); большинство АД вызывает уменьшение числа C_2 , но не C_1 -рецепторов, что ассоциируется с развитием C_2 субчувствительности. Однако поведенческие тесты и электрофизиологические наблюдения свидетельствуют о возникновении гиперчувствительности серотониновых рецепторов при хроническом воздействии АД: потенцируются реакции агонистов (по встряхиванию головы), усиливается реакция отдельных нейронов миндалины, гиппокампа на ионофоретическое подведение серотонина (Mc Call, Aghajanian, 1979). Функциональное значение этих фактов неясно, так как существует по крайней мере три типа центральных серотониновых рецепторов. По электрофизиологическим данным, один тип относится к тормозным постсинаптическим рецепторам. Именно чувствительность этих рецепторов к ионофоретической аппликации серотонина нарастает в ходе хронического введения трициклических АД (но не имипридина). Однако адаптивные сдвиги региональны и проявляются в миндалине, у пирамидных нейронов гиппокампа, но не в коре. Второй тип ОТ рецепторов проявляет модулирующий эффект: повышение возбудимости постсинаптических нейронов. Облегчающее влияние активации этих рецепторов на мотонейроны лицевого нерва усиливается при хроническом введении трициклических АД и импридола. Третий тип ОТ-рецепторов контролирует генерацию потенциалов действия в клеточных телах, в частности, ядер шва. Это ауторецепторы, расположенные на телах серотонинсодержащих нейронов. Реактивность этих рецепторов при хроническом введении трициклических и атипичных АД не менялась (см. Sugiue, 1983).

Адаптивные изменения, развивающиеся в центральных серотонинергических системах при хроническом введении АД, могут быть в общей форме интерпретированы как возникновение субчувствительности рецепторов, как стабилизация и редукция серотонинергической нейромедиации (Fuxe et al., 1982). Эффект антидепрессантов на ОТ медиацию не может квалифицироваться однозначно, с позиций их воздействия на какое-то одно звено этой сложной, сопряженной системы. Гипотетическая схема Fuxe et al. (1983) объединяет целый ряд возможных механизмов, которые в конечном итоге реализуются стабилизацией серотонинергической медиации.

Большие противоречия в данных о действии разных АД на пре- и постсинаптические процессы, факты, взаимоисключающие возможные объяснения с позиций действия АД непосредственно на серотонинергическую медиацию – явились основой для новых гипотез (Fuxe et al., 1982; Barbaccia et al., 1983). Основываясь на данных о сосуществовании в серотонинергических терминалях помимо ОТ также и других модуляторов или ко-трансммиттеров, в частности, пептидной природы (TRH, SP), Costa высказывает гипотезу, что АД могут активировать в ОТ-содержащих терминалях особые, пресинаптические рецепторы для комедиаторов. Это оказывает влияние на уровень вы-

свобождения комедиатора (модулятора) и его активность в области серотониновых рецепторов, что и является причиной регуляции числа S_2 -рецепторов. По представления Costa (Barbaccia et al., 1983), для изменения внутриклеточного ответа (аденилатциклаза - цАМФ) не обязательны воздействия, связанные с выделением медиатора, его повторным влиянием на рецептор и изменением чувствительности (числа) рецептора. Уменьшение чувствительности аденилатциклазной системы может являться результатом воздействия комедиатора (модулятора), эффект которого не связан со специфическим (для этой нейротрансмиттерной системы) рецептором. Хроническое введение дезипрамина и зимелидина угнетает активность ОТ-зависимой аденилатциклазы в гиппокампе, но при этом не изменяются характеристики связывания 3H -ОТ (Fuxe et al., 1983). Показано, что субстанция Р (10^{-8} М) снижает аффинность и повышает число 3H -ОТ мест связывания в мембранах спинного мозга, снижает аффинность связывания 3H -спиперона (S_2 -рецепторы), противодействует изменениям аффинности связывания 3H -ОТ, вызванным введением имипрамина (Barbaccia et al., 1983). В молекулярной системе обратного захвата ОТ постулируется регулирующий участок, сопряженный с ОТ-связывающим участком переносчика, который активируется эндогенным регулятором и может быть местом связывания имипрамина. И, наконец, воздействие АД на процессы метилирования фосфолипидов (см. статью Ракави и соавт., в настоящем сборнике) может существенно изменять внутриклеточный ответ при активации ОТ-рецепторов вследствие изменения вязкости мембраны и условий активации аденилатциклазы.

Более правильные суждения о принципиальном воздействии АД на серотонинергическую медиацию могут быть получены при изучении хронического эффекта АД на моделях депрессивно-подобных состояний у животных. Такой подход был использован Segawa et al. (1982). Выявлено, что у животных при моделированной депрессии поведения (по Rogvoll в течение 9 дней, посредством длительной зоосоциальной изоляции, посредством условнорефлекторно тетрабеназиновой депрессии) значительно нарастает число мест связывания для 3H -ОТ. Длительное введение имипрамина или миансерина нормализует поведение и снижает до уровня контроля повышенное число мест 3H -ОТ связывания. Используя тетрабеназиновую модель депрессии поведения Takahashi et al. (1982) показали, что повышение числа S_2 -рецепторов, коррелирующее с депрессией поведения у "тетрабеназиновых" крыс не развивается после хронического введения хлоримипрамина. Поскольку у модельных депрессивных животных не только увеличено число ОТ-рецепторов, но и снижено содержание ОТ и 5-ОИУК в мозге, эти адаптивные изменения рецепторов (гиперчувствительность) могут являться следствием длительного дефицита ОТ (снижение высвобождения). Такую гипотезу патогенеза депрессий в течение многих лет разрабатывает Arzon et al. (1982). Допускается, что у депрессивных больных высвобождается меньше серотонина, что в конечном итоге приводит к гиперчувствительности постсинаптического рецептора, что компенсирует относительный дефицит медиатора.

Стрессовые воздействия, сопровождающиеся усилением выброса ОТ, приводят к чрезмерной активации серотонинергической системы, что проявляется депрессией. Экспериментальные данные этой лаборатории свидетельствуют, что в устранении депрессивно-подобных проявлений у животных постсинаптическое антисеротониновое действие АД имеет существенное значение. Однако эти наблюдения касаются острого эффекта АД.

4.2. Типы серотониновых рецепторов и их топографическое распределение

В более ранних исследованиях, где в качестве субстратов для радиолигандного исследования серотониновых рецепторов использовались ^3H -ОТ и ^3H -ЛСД, была установлена фармакологическая гетерогенность этих структур в разных отделах мозга. Серотонин значительно более активно конкурировал за ^3H -ЛСД места связывания в гиппокампе, чем в коре мозга. Впоследствии было выявлено (Leuven et al., 1982), что специфические места связывания ^3H -спиперона во фронтальной коре отличаются от таковых в полосатом теле. Агонисты серотонина в 50 раз более активно угнетают связывание ^3H -спиперона во фронтальной коре, чем в полосатом теле. Была найдена значительная корреляция между средством фармакологических веществ к ^3H -ЛСД и ^3H -спипероновому связыванию во фронтальной коре, а также с их способностью изменять поведенческие проявления активации 5-ОТ рецепторов. Все это позволило выделить два типа серотониновых рецепторов (Peroutka, Snyder, 1981; Leuven et al., 1982). Места связывания, обозначаемые как S_1 рецепторы, селективно выявляются по связыванию ^3H -ОТ. Места связывания, обозначаемые как S_2 рецепторы, выявляются по связыванию ^3H -спиперона и ^3H -миансерина. ^3H -ЛСД связывается с обоими подтипами ОТ-рецепторов примерно с равной аффинностью. Однако кривые замещения, отражающие угнетение специфического ^3H -ЛСД связывания при использовании ОТ или спиперона указывают на гетерогенность мест связывания ЛСД;

Установлена достаточно высокая корреляция между аффинностью ряда фармакологических веществ к S_1 -рецепторам и к серотониночувствительной аденилатциклазе, что позволяет предполагать наличие связи этих рецепторов с аденилатциклязой. Допускается наличие промежуточного простагландинного звена между местами связывания ОТ и аденилатциклазой. ГТФ изменяет аффинность агониста у S_1 , но не у S_2 мест связывания (Peroutka, Snyder, 1981). Свойства S_1 и S_2 мест связывания сходны с фармакологическими характеристиками двух типов серотониновых рецепторов. В таблице 7 представлены характеристики связывания ряда агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов по отношению к S_1 и S_2 местам связывания (Blackhear et al., 1981). Вещества, характеризующиеся в фармакологических исследованиях как прямые антагонисты серотониновых рецепторов имеют высокую аффинность к S_2 местам связывания, а вещества, определяемые как агонисты серотонина,

Таблица 7. Сопоставление фармакологических и радиолигандных характеристик серотониновых рецепторов

Фармакологические вещества	Связывание ^3H -ЛСД (IC ₅₀ , пМ)	
	в присутствии 20 пМ спиперона С ₁ -рецептор	в присутствии 200 пМ ОТ С ₂ - рецептор
<u>Биогенные амины</u>		
Серотонин	18,6	2871
Дофамин	> 100.000	> 100.000
Норадреналин	> 100.000	> 100.000
<u>Агонисты серотонина</u>		
5-метокси- N,N -диметилтриптамин	70	2584
Квипазин	3841	3538
Трифторпиперазин	448	13754
МК-212	3696	21885
<u>Антагонисты серотонина</u>		
Миансерин	575	17
Ципрогептадин	459	26
Метисергид	96	22
Метитофян	65	20
Метерголин	18	5

имеют более высокую аффинность к С₁ местам связывания. Однако профиль трех пиперазиновых дериватов, характеризующихся как прямые агонисты серотониновых рецепторов, существенно различается. Квипазин и МК-212 имели низкую и равную аффинность к обоим типам рецепторов, а трифторпиперазин значительно более эффективен у С₁ рецепторов. Относительная активность фармакологических веществ предупреждать развитие серотонинового поведенческого синдрома коррелирует с их аффинностью к С₁-рецепторам в большей мере, чем к С₂.

Электрофизиологические данные (Mc Call, Aghajanian, 1979) также выявляют два типа серотониновых рецепторов. Допускается, что один тип связан с медиацией тормозных эффектов, а другой - с облегчающим эффектом серотонина. С₂ места связывания имеют много общего с фармакологическими характеристиками серотониновых синапсов, определяемых для моторных нейронов мозгового ствола и спинного мозга, но не с электрофизиологическими характеристиками серотониновых рецепторов переднего мозга.

Регионарное распределение С₁ и С₂ - рецепторов в мозге крыс (по Pergoutka, Snyder, 1981) отражено в таблице 8. Число С₁ мест связывания (рецепторов) в гиппокампе максимально и в 10 раз выше, чем в мозжечке. В церебральной коре и хвостатом ядре также много С₁ рецепторов (70-80% от их числа в гиппокампе), а в ги-

Таблица 8. Регионарное распределение C_1 и C_2 серотониновых рецепторов в мозге крыс

Структура мозга	C_1 - рецепторы		C_2 - рецепторы		
	Специфическое связывание 3H -лиганда в пмоль/г ткани				
	3H -ОТ	3H -ЛСД	3H -ЛСД	3H -спирерон	3H -миансерин
Гиппокамп	7,6	7,7	1,4	1,6	1,9
Хвостатое ядро	6,6	6,6	4,7	3,7	4,1
Кора мозга	5,4	5,3	5,9	5,4	5,6
Средний мозг	3,5	3,4	1,5	1,6	1,9
Мозговой ствол	2,5	2,6	0,77	0,43	1,1
Гипоталамус	2,4	2,4	0,77	0,65	1,0
Мозжечок	0,54	0,74	0,24	0,23	0,51

поталамусе и среднем мозге - только 35-40% от уровня гиппокампа. Распределение C_2 мест связывания существенно различается от C_1 . В гиппокампе содержание C_2 -рецепторов низко, поэтому соотношение C_1/C_2 рецепторов составляет около 5. Больше всего C_2 -рецепторы представлены в коре больших полушарий. Поскольку при использовании нескольких лигандов получены практически идентичные результаты, данные о количественном распределении обоих типов ОТ рецепторов можно считать достоверными. Используя другую технику эксперимента и разные концентрации лиганда Blackbeare et al., (1981) получили данные, количественно различающиеся, но в принципиальном отношении сходные с данными Rogoutka и Snyder. Так характеристика рецепторов (V_{max} пикомоль/г ткани) во фронтальной коре для $C_1 = 28,3$, а $C_2 = 12,0$, в стволе мозга $C_1 = 12,9$, $C_2 = 4,1$. В среднем мозге, гипоталамусе и спинном мозге число C_2 мест связывания не выявлялось. Использование в качестве средства анализа более специфичного ингибитора C_2 рецепторов 3H -кетавсерина (Leuzen et al., 1982) выявило максимальное содержание C_2 -рецепторов как во фронтальной коре, так и в ДА-содержащих зонах (полосатое тело, п. ассумбена). В зоне расположения ОТ нейронов (миндалины, ядра шва, гиппокамп) очень мало C_2 -рецепторов. В гомогенатах фронтальной коры 32,9% от общего числа C_2 -рецепторов располагается в тяжелой митохондриальной фракции, 17,5% легкой митохондриальной и 39,9% - в микросомальной, где густота на мг белка наивысшая. Это значительно различается от распределения активности к специфическому обратному захвату 3H -ОТ. Она максимальна в неочищенной митохондриальной фракции, содержащей синаптосомы.

Использование метода количественной ауторадиографии специфического высокоаффинного связывания 3H -ОТ позволило проанализировать топографическое распределение C_1 -рецепторов в разных структурах мозга (Viegon et al., 1982). Максимальное представление серотониновых рецепторов (в единицах оптической плотности)

ти) выявляется в гиппокампе, особенно в переднем отделе (10,8) и зубчатой извилине (14,7), но в зоне СА-3 их очень мало (1,08). В области шва серотониновые рецепторы существенно больше представлены в дорзальном ядре (10,8), чем в медиальном (1,96). Во фронтальной коре количество рецепторов нарастает от 2 к 4 слою (3,75). Не определяется значимой корреляции между плотностью серотониновых рецепторов, количеством эндогенного ОТ и триптофангидроксилазы. Например, *p. arcuatum* имеет максимальное содержание ОТ среди прочих структур мозга, но только умеренное представительство S_1 -рецепторов. Обратные отношения в гиппокампе, где уровень серотонина не велик, а плотность рецепторов максимальна. Более полная корреляция выявляется между распределением рецепторов и ОТ содержащих терминалей, однако не во всех отделах мозга. В коре плотность серотонин-содержащих терминалей нарастает от 5 к первому слою, но плотность рецепторов значимо ниже в 1 слое, по сравнению с 4. Следует учитывать, что не все ОТ терминали имеют прямые контакты с постсинаптическим рецептором (Azmitia, 1978; Devsantiev et al., 1975).

После электролитического разрушения зоны серотонинергических нейронов ядер шва, спустя 3-4 недели в препаратах грубой синаптосомальной фракции фронтальной коры выявляется значительное снижение высокоаффинного синаптосомального захвата 3H -ОТ, что обусловлено дегенерацией терминалей ОТ нейронов. Однако характеристики связывания 3H -ЛСД с S_1 и S_2 -рецепторами (Blackshaw et al., 1981, см. табл. 9) или 3H -спиперона и 3H -миансерина с S_2 -рецепторами (Dumbrille-Ross et al., 1982) не изменялись. Эти данные свидетельствуют против предположения о пресинаптической локализации серотониновых рецепторов во фронтальной коре (по типу пресинаптических ауторецепторов). Поведенческие и электрофизиологические исследования указывают на развитие гиперчувствительности постсинаптических серотониновых рецепторов после денервации. Как разрушение ядер шва, так и введение 5,7-ДОТ (дегенерация ОТ-содержащих терминалей) приводит к нарастанию мест связывания 3H -ОТ и 3H -ЛСД в гиппокампе (Seeman et al., 1980). Но во фронтальной коре этого не выявляется, что позволяет с осторожностью относиться к утверждению о связи S_2 мест связывания с постсинаптическими рецепторами. Возможно, что места связывания локализуются на не нейрональных элементах. Унилатеральная подрезка фронтальной коры снижает содержание S_2 -рецепторов (в зонах дистальнее перерезки) только на 28%, что указывает на частичное их распределение в афферентных кортикальных структурах (Leuvel et al., 1982). Такая перерезка снижает также специфический обратный захват серотонина и норадреналина. Однако предварительное разрушение КА терминалей (6-ОДА) не изменяет связывания с S_1 и S_2 -рецепторами как в кортикальных, так и ДА-содержащих зонах мозга. Следовательно, S_2 -рецепторы фронтальной коры не связаны с НА или ДА нейронами. Только часть S_2 -рецепторов коры связана с афферентами, (но не идущими от НА и ДА-содержащих нейронов). Значительная часть S_2 -рецепторов имеет отношение

Таблица 9. Характеристики серотониновых рецепторов и высоко-аффинного обратного захвата после разрушения ядер шва

Характеристики процессов	Грубая синапсосомальная фракция фронтальной коры крыс	
	ложнооперированных с разрушением ядер шва	
Связывание с K_D нМ	$7,4 \pm 1,3$	$8,8 \pm 1,7$
S_1 -рецепторами B_{max} пикомоль/г	$14,0 \pm 1,8$	$11,5 \pm 1,2$
Связывание с K_D нМ	$11,7 \pm 2,2$	$8,7 \pm 2,1$
S_2 -рецепторами B_{max} пикомоль/г	$19,5 \pm 1,7$	$17,6 \pm 2,5$
Обратный захват 3H -ОТ пикомоль/мг белка/2,5 мин	$0,149 \pm 0,008$	$0,035 \pm 0,015^*$

* $p < 0,05$

к постсинаптическим (для серотониновых терминалей) структурам: это могут быть как вставочные нейроны, так и эфферентные нейроны, а также глиальные элементы.

Хотя деструкция серотонинергических волокон, идущих от срединного ядра шва к гиппокампу, снижает уровень ОТ в специфических зонах мозга и вызывает гиперчувствительность к 5-ОТФ по поведенческим тестам, это не приводит к изменению связывания 3H -ОТ или 3H -кетасерина в гиппокампе. В среднем мозге, где локализованы клеточные тела, содержащие ОТ, такое разрушение повышает число S_1 , но не S_2 -рецепторов (Quirk, Azmitia, 1983). Эти данные являются дополнительным подтверждением, что S_1 и S_2 -рецепторы представляют собой различные популяции рецепторов. Исследование генетических детерминантов разных типов ДА и ОТ рецепторов (Boehm, Ciaramello, 1982) указывает на независимый генетический контроль числа рецепторов в разных структурах мозга.

4.3. Адаптивные изменения серотониновых рецепторов при длительном введении антидепрессантов

Данные об изменении чувствительности ОТ-рецепторов при повторном введении АД не столь единообразны, как в случае β -АР. Расхождения данных разных исследователей может быть обусловлено как неоднородностью серотониновых рецепторов, так и различным их распределением в отдельных структурах мозга. В зависимости от того, из какого отдела мозга получены препараты мембран, может существенно меняться представительство S_1 и S_2 -рецепторов. Используя в качестве лиганда 3H -ОТ (что позволяет идентифициро-

вать C_1 места связывания) Maggi et al. (1980) установили снижение числа рецепторов после трехнедельного введения имипрамина. В большей мере адаптивные изменения были обнаружены в полосатом теле (60%), в меньшей (33%) – во фронтальной коре. Дезипрамин в тех же условиях изменял число мест связывания только во фронтальной коре. Однако целый ряд авторов (Wirz-Justice et al., 1980; Tang et al., 1981) не выявили изменений 3H -ОТ связывания при повторном введении амитриптилина и дезипрамина. Более детальный анализ динамики 3H -ОТ связывания при длительном применении АД (Fuxe et al., 1982, 1983) показал, что трициклические и атипичные АД (кроме миансерина) в дорзальных отделах коры мозга вызывают диссоциацию состояния C_1 -рецепторов с выделением высоко- и низкоаффинных компонентов, что указывает на селективную субчувствительность только части C_1 -рецепторов. При оценке состояния C_2 -рецепторов (по связыванию 3H -спиперона или 3H -миансерина) рядом исследователей показано снижение числа мест связывания (но не изменений K_D) в мембранах гомогенатов коры головного мозга при хроническом введении имипрамина, дезипрамина, амитриптилина, зимелидина, иприндола, ингибиторов МАО (Peroutka, Snyder 1981; Kellar et al., 1981; Tang et al., 1981; Ögren et al., 1982; Fuxe et al., 1982). Если в отношении β -АР как хроническое применение АД, так и электросудорожное воздействие приводят к однонаправленному уменьшению числа (субчувствительности) β -АР, то применительно к C_2 -рецепторам повторные электросудорожные воздействия повышают число мест связывания 3H -спиперона, без изменения аффинности рецепторов (Kellar et al., 1981; Vetulani et al., 1982).

Эффект хронического введения ряда АД различно проявляется на характеристиках связывания 3H -спиперона во фронтальных и дорзальных отделах коры мозга (Fuxe et al., 1983). Так, зимелидин повышает число мест связывания в дорзальных отделах коры, но снижает их (с повышением аффинности) во фронтальных отделах. Алапрокат снижает аффинность мест связывания в дорзальной коре, но повышает число мест связывания в фронтальных отделах, дезипрамин также снижает аффинность рецепторов в дорзальных отделах коры (но не фронтальных зонах). Таким образом, адаптивные изменения C_1 и C_2 -рецепторов в ходе хронического применения АД неоднозначны в разных зонах мозга и применительно к различным АД.

Снижение числа C_2 -рецепторов при хроническом применении АД объясняли повышением интрасинаптической концентрации медиатора вследствие блока обратного захвата серотонина, что и определяет феномен десенситизации рецепторов. Однако как амитриптилин (активный ингибитор захвата ОТ), так и дезипрамин (слабый ингибитор захвата ОТ) при хроническом введении (3 недели) в равной степени (на 31–45%) снижают специфическое связывание 3H -спиперона и 3H -миансерина (Dumbrille-Ross et al., 1982). Иприндол, не оказывающий влияния на обратный захват моноаминов, также вызывает снижение числа C_2 -рецепторов (Peroutka, Snyder 1981), а специфические ингибиторы захвата серотонина (флуоксетин и циталопрам) при

их хроническом введении не изменяют характеристик связывания с C_2 -рецепторами. Таким образом, повышение синаптической концентрации серотонина само по себе не приводит к модификации C_2 -рецепторов.

Дегенерация серотонинергических терминалей парахлорамфетамином не изменяет субхронического эффекта amitriptилина на C_2 -рецепторы (Clement-Jewery, Robson, 1982). Видимо значительная часть C_2 -рецепторов имеет постсинаптическую локализацию и постсинаптические эффекты АД должны привлечь большее внимание, чем их регулирующее воздействие на пресинаптические механизмы. После разрушения ядер шва и дегенерации OT-содержащих терминалей ими-прамин, дезипрамин и amitriptилин по-прежнему при повторном введении вызывают уменьшение числа C_2 -рецепторов в том же объеме, как и при интактной серотонинергической системе ядер шва (Fuxe et al., 1982; Dumbrille-Ross et al., 1982). После разрушения ядер шва содержание серотонина снижается на 80%, при этом исчезает высокоаффинное связывание 3H -имипрамина. Следовательно, пресинаптическая система высвобождения серотонина, равно как и концентрация OT в синаптической щели, не являются фактором, ответственным за снижение числа мест связывания 3H -спиперона (C_2 -рецепторов) при хроническом применении антидепрессантов.

4.4. Взаимосвязь между системой обратного захвата серотонина и местами связывания имипрамина

Исследования Langer et al., (1980) выявили высокую корреляцию между потенцией ряда АД замещать специфическое связывание 3H -имипрамина и их способностью блокировать обратный захват OT. Электролитическое или химическое разрушение серотонинергических терминалей приводит к нарушению связывания 3H -имипрамина. Эти данные подтвердили идею, что большинство "имипраминовых рецепторов" локализовано на серотонинергических терминалях. Отсюда делалось не совсем обоснованное заключение, что имипраминовые рецепторы ассоциированы, или даже идентичны, с нейрональными механизмами захвата OT из синаптической щели.

Гипотетическая модель переносчика OT предполагает наличие негативно заряженного центра, способного к ионному связыванию, плоскостный центр, способный к ван-дер-Ваальсовым взаимодействиям с ароматическим ядром, и положительно заряженный центр, способный к локальным трансформациям заряда (Lindberg et al., 1978). Предполагаемая конформация серотониновой молекулы для взаимодействия с местами связывания в транспортной системе является гош-форма, в которой боковая цепь приблизительно перпендикулярна плоскости индолового кольца, а терминальный азот повернут ко второму атому индола. Ингибирующая потенция в отношении переносчика OT выше у трициклических АД, относящихся к третичным аминам. Четвертичное производное имипрамина эквипотенциально с имипрамином по способности блокировать обратный захват. Это указывает, что протопированная форма молекулы АД связывается с переносчиком

(Nom, Trase, 1974). Способность к угнетению захвата ОТ снижается при увеличении или сокращении трикарбонной боковой цепи трициклических АД. Для накопления ОТ в синапсоммах мозга абсолютно необходим катион натрия, который повышает аффинность переносчика к ОТ без изменения V_{max} . Анион хлора повышает V_{max} без изменения K_M . Для оптимального захвата ОТ концентрация катиона калия должна быть низкой (6 мМ). Ассиметричное распределение натрия (концентрация катиона выше на внешней поверхности мембраны) обеспечивает энергию для транспорта ОТ. Серотонин, катион натрия и переносчик образуют взаимосвязанный комплекс. Внутри мембраны ОТ освобождается от переносчика. Кинетический анализ аккумуляции ОТ в срезах гипоталамуса и полосатого тела (Shaskan, Snyder, 1970) выявил два насыщаемых механизма: высокоаффинный с K_M равным $1 \cdot 10^{-7}$ М и низкоаффинный с $K_M = 8 \cdot 10^{-6}$ М. Низкоаффинный захват угнетается дофамином и норадреналином в 10–50 раз более низких концентрациях, чем высокоаффинный захват. На этом основании допускается, что низкоаффинный захват ОТ отражает захват КА нейронами, а высокоаффинный – захват ОТ нейронами.

При изучении онтогенеза механизма обратного захвата ОТ и имипраминовых мест связывания было показано, что молекулярный комплекс, ответственный за захват ОТ еще не полностью сформирован на 3 день постнатального развития, так как выявляется только низкоаффинный компонент. В тот же период не обнаруживается и высокоаффинное, специфическое связывание 3H -имипрамина. На 5 день после рождения места связывания имипрамина выявляются и достигают примерно 50% от их числа у взрослой особи. У тех же животных появляется и высокоаффинный компонент обратного захвата ОТ. Начиная с 9 дня развития число мест связывания 3H -имипрамина нарастает до 80% от контроля (у взрослых особей) и выявляются оба компонента захвата ОТ (Moschetti et al., 1982). Следовательно, существует тесная функциональная взаимосвязь между обоими системами. При отсутствии специфических мест распознавания (связывания) для имипрамина, молекулярный комплекс, вовлекаемый в процесс обратного захвата ОТ, оперирует только на уровне низкоаффинного компонента. Появление высокоаффинного компонента в онтогенезе следует за развитием мест связывания имипрамина.

Ряд авторов считают, что места распознавания для имипрамина и для захвата серотонина локализованы на одних и тех же структурах (Langer et al., 1980; Rehavi et al., 1983). Однако профиль субклеточного распределения мест связывания имипрамина и мест захвата ОТ существенно различается (Laduron et al., 1982). Данные с использованием метода субклеточного фракционирования исключили возможность, что места связывания имипрамина локализованы на нервных терминалях. Дальнейший анализ показал (Rehavi et al., 1983), что данные Laduron могут быть ошибочными, поскольку использовалась только одна концентрация радиолиганда и избыток немеченного антидепрессанта для его замещения. При невысокой

концентрации ингибитора связывания и применения буфера, не содержащего ионов натрия, специфическое, высокоаффинное связывание ^3H -имипрамина выявлялось в синапсомембранной фракции, как и обратный захват ^3H -ОТ. Места связывания имипрамина локализируются в непосредственной близости к местам захвата ОТ, но не идентичны им (*Varbaccia et al., 1983*). В молекулярной системе транспорта ОТ постулируется участок, связанный с захватом ОТ, сопрягающий (*coupler*) механизм, канал для ОТ, и регулирующий участок. Допускается, что с регулирующим участком связывается какой-то, эндогенный лиганд (*Brubello et al., 1982*). Возможно, что это нейромодулятор, который совместно с ОТ присутствует в пресинаптической терминали. В качестве такого ко-трансмиттера могут выступать некоторые пептиды (TRH, SP), синтез и депонирование которых совместно с ОТ осуществляется в ряде серотонинергических нейронах мозга (*Johansson et al., 1981*). Имипрамин может связываться с этим регулирующим участком и при хроническом применении изменяет процесс обратного захвата ОТ так, что серотонин быстрее устраняется из зоны синапса, вследствие чего и не происходит десенситизация C_1 -рецепторов. Высказывается предположение (*Fuxe et al., 1983*), что так называемый C_2 -рецептор является не собственно серотониновым рецептором, а местом связывания модулятора, сопряженного с ОТ местами связывания.

УЧАСТИЕ РЕЦЕПТОРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

В. В. Рожанец

Характерной особенностью антидепрессантов (АД) является выраженная латентность проявления их клинического действия, составляющая, для разных препаратов, от 4–6 дней до 2–3 недель. Продолжительность этого латентного периода свидетельствует о необходимости развития устойчивых нейрохимических сдвигов, возникающих лишь при длительном применении этих препаратов и подразумевает участие синтеза новых белков и существенных перестроек на энзиматическом и мембранном уровнях (см. Вальдман, 1982). Следует отметить, что эти перестройки могут не затрагивать первичных мишеней действия АД. Так, уже через сутки после отмены хронического введения ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), активность этого фермента в мембранах мозга мышей возвращается к контрольному уровню. Скорость накопления ^3H -серотонина (^3H -ОТ) в синаптических везикулах, выделенных из животных, хронически получавших АД – ингибиторы обратного захвата этого медиатора, также нормализуется уже через сутки после отмены препаратов (Ганкина Майсов, 1983; Bergstrom, Keller, 1979). Следует признать, что латентность фармакологического действия АД, по-видимому, обусловлена многоэвенностью адаптивных перестроек, реализующихся, хотя и с участием первичных мишеней, но на уровне иных функциональных элементов.

Наиболее изучаемым аспектом этих адаптивных перестроек является модуляция различных рецепторов головного мозга (см. Sugrue, 1981). Как известно, АД обладают весьма различной химической структурой, фармакологическими свойствами и клинической применимостью (см. Машковский и соавт., 1983). Несмотря на это, усилия исследователей, работающих в области молекулярной фармакологии АД, направлены на то, чтобы в изменениях, индуцируемых самыми разными представителями этого класса препаратов, выявить те общие элементы, которые могут оказаться существенными для понимания механизмов возникновения и лечения депрессий.

1. Рецепторы и рецепторное связывание

1.1. Фармакологическое понятие рецептора.

Принципиальное различие фармакологического и физиологического понятий рецептора заключается в том, что далеко не всегда, когда точно известна мишень действия экзогенного соединения, мы в состоянии указать соответствующие ей эндогенные лиганды. В первую очередь это относится к некоторым нейротоксинам, блокирующим синаптическую передачу. Действительно, трудно представить себе наличие в мозге соединений, обладающих свойствами батрахотоксина, сакситоксина, пергистриникотоксина, тогда как рецепторы этих токсинов чет-

ко выявлены в соответствующих катион-транспортирующих системах (см. Каменская, 1982). Не исключено, что в подобных случаях токсины выступают лишь как зонды, позволяющие выявить структурно-функциональные особенности транспортных систем, а не участки их реальной регуляции *in vivo*. С другой стороны, обнаружение функционального рецептора кураре и его эндогенного лиганда - ацетилхолина, как и блистательная история открытия эндогенной опкратной системы (см. Ашмарин и др., 1981; Дмитриев и др., 1983), способствовали распространению концепции, согласно которой присутствие в мозге специфических рецепторов к психотропным препаратам, предполагает наличие в нем соответствующих эндогенных лигандов. При всей привлекательности этой концепции, на сегодня она представляется упрощением. Так, за шесть лет с момента открытия бензодиазепиновых рецепторов, эндогенный бензодиазепиновый лиганд так и не обнаружен. Известен лишь целый ряд кандидатов в эндогенные лиганды, включая пурины, никотинамид, производные гармана и простагландинов, несколько недостаточно охарактеризованных белков и пептидов (см. Mähler, 1981). Не исключено, что отсутствие четко идентифицированных эндогенных лигандов бензодиазепиновых (и имипраминовых) рецепторов - не более, чем факт сегодняшнего дня, отражающий неполноту наших знаний об этих системах. Интересна, однако, точка зрения Mähler (1981), предположившего, что бензодиазепиновый рецептор способен взаимодействовать с другими белками рецепторного комплекса как со своими лигандами. Сами бензодиазепины (и, возможно, в меньшей степени - некоторые из "кандидатов") модифицируют это белок-белковое взаимодействие, которое, в свою очередь, может приводить к относительной недоступности рецептора для бензодиазепинов. В целом, нам представляется весьма вероятным, что в ряде случаев психотропные препараты могут, как и нейротоксины, выступать в качестве зондов определенных функциональных белков мембраны нервных клеток. Связываясь с такими рецепторами, экзогенные соединения в принципе могут осуществлять действие, не реализуемое или слабо реализуемое эндогенными соединениями мозга.

1.2. Специфические рецепторы и места специфического связывания. Со структурно-функциональной точки зрения рецепторы представляют собой белки, функционирующие в составе липопротеидного комплекса мембраны. Связываясь с лигандом, рецептор способен регулировать свойства т.н. трансляторов, представленных либо сопряженной с N-белком аденилатциклазой, либо определенной транспортной системой. Наиболее прямой - радиолигандный - метод изучения рецепторов заключается в исследовании связывания меченых лигандов с различными мембранными препаратами мозга. Однако, для того, чтобы эта информация могла рассматриваться как функциональная характеристика рецептора, а не описание мест связывания, необходимо выполнение целого ряда требований и критериев. Подробное обоснование этих критериев с указанием возможных артефактов можно найти в обзорах (см. Weiland, Molinoff, 1981), здесь же мы ограничимся лишь кратким изложением.

1). Рецепторное связывание должно быть достаточно высокоэф-

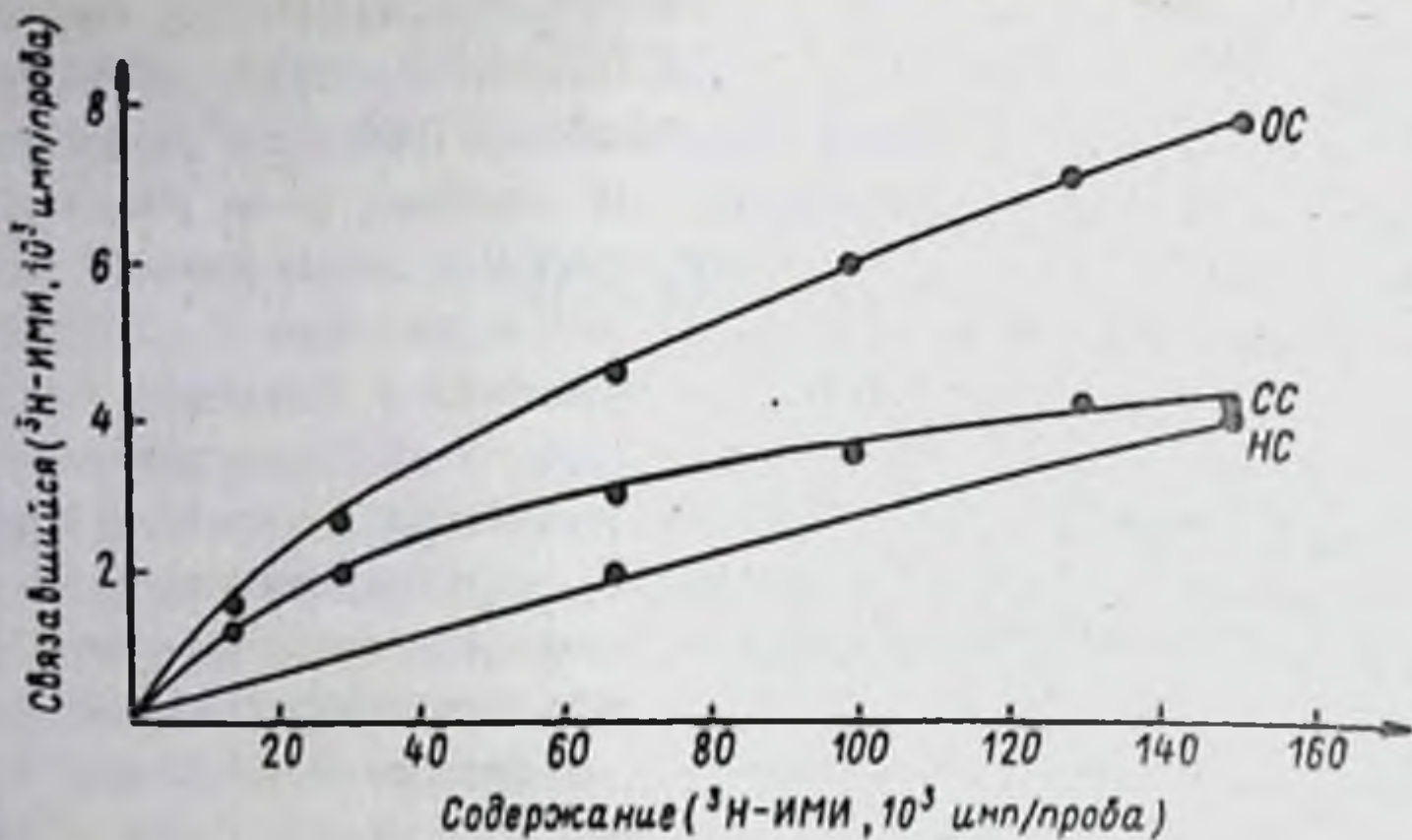


Рис.4. Связывание ^3H -имипрамина с неочищенными синаптическими мембранами головного мозга мыши, - изо-термы общего (OC), неспецифического (НС) и специфического связывания (СС) лиганда за 60 мин при 0° . Величина СС находится при вычитании НС из СС.

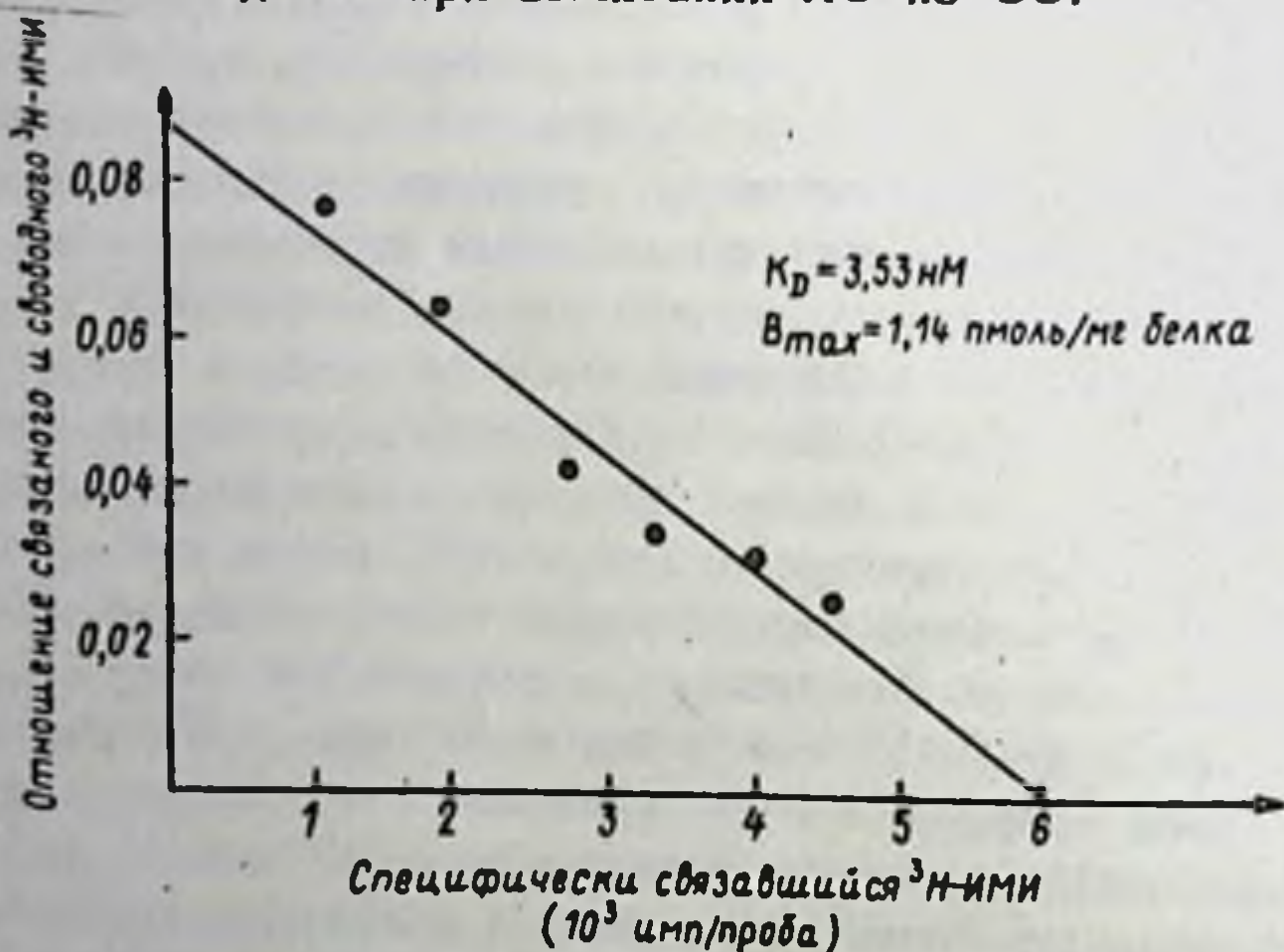


Рис.5. Преобразование кривой СС в координатах Скэтчарда. Прямолинейность графика свидетельствует в пользу одного типа мест связывания. Отрезок отсекаемый от оси абсцисс представляет собой концентрацию (V_{max}) рецепторов в пробе. Котангенс угла α численно равен константе диссоциации (K_D) комплекса. (Результаты собственных исследований).

финным, но легко обратимым. Практически это означает, что для большинства лигандов константа диссоциации (K_D) комплекса с рецептором находится в диапазоне $10^{-7} - 10^{-10}$ М.

2). В условиях реального эксперимента рецепторное (специфическое) связывание всегда насыщаемое, в отличие от т.н. неспецифического связывания меченого лиганда с другими белками и липидным мат-

риксом мембраны. В этой связи, добавление 100-1000-кратного избытка немеченного лиганда, приводящее к вытеснению метки прежде всего из тех мишеней, концентрация которых ограничена, используется для измерения т.н. неспецифического связывания. Собственно специфическое связывание вычисляется как разница между т.н. общим связыванием (в присутствии лишь меченого лиганда) и неспецифическим связыванием (см. рис.4,5).

3). Требование специфичности рецепторного связывания подразумевает доказательство того, что данный меченый лиганд связался именно с изучаемым рецептором. Решающее значение здесь имеет выбор адекватного вытесняющего агента, используемого при изучении неспецифического связывания. Так, если меченым лигандом служит ^3H -дофамин (^3H -ДА), а вытесняющим - "холодный" ДА, не вызывает сомнений, что специфическое связывание метки отражает ее взаимодействие именно с дофаминовыми рецепторами. Однако, при использовании, например, ^3H -спиперона, взаимодействующего и с дофаминовыми, и с серотониновыми рецепторами, применение "холодного" спиперона нежелательно, т.к., полученная этим путем величина специфического связывания будет отражать взаимодействие метки с обоими типами рецепторов. В ряде случаев исследователи пытаются обойти это осложнение, используя структуры мозга, содержащие преимущественно серотониновые (фронтальная кора) или дофаминовые (стриатум) рецепторы, применяя в качестве вытесняющего агента тот же спиперон. Однако, по нашим данным, полученное таким образом специфическое связывание ^3H -спиперона во фронтальной коре, частично подавляется ДА и апоморфином, а в стриатуме - ОТ. Это говорит о том, что фронтальная кора содержит определенное количество дофаминовых рецепторов, а стриатум - заметную часть серотониновых S_2 рецепторов. Другими словами, при использовании ^3H -спиперона для изучения дофаминовых или серотониновых рецепторов, корректные результаты можно получить лишь применяя в качестве вытесняющих агентов селективные лиганды (ДА и ОТ, соответственно).

4). Локализация мест рецепторного связывания должна соответствовать предположению о функциональной роли изучаемых рецепторов. Сюда относятся доказательства их расположения на мембранах, в зоне синаптического контакта, в местах расположения эндогенных лигандов или транспортируемых соединений и т.д.

5). Наиболее важным, хотя и трудно доказуемым, является критерий фармакологической значимости рецепторного связывания, частным случаем которого является стереоспецифичность. Коротко говоря, эти критерии предполагают наличие удовлетворительной корреляции между аффинностью различных лигандов и их стереоизомеров к данному рецептору и фармакологической (терапевтической) активностью тех же соединений. Сложность доказуемости этого критерия может быть обусловлена, с одной стороны, различиями в фармакокинетике и метаболизме различных представителей исследуемой группы препаратов, а с другой - выбором неадекватной поведенческой модели или терапевтического индекса.

Выполнение перечисленных основных критериев позволяет утверждать, что данное специфическое связывание отражает характеристики рецептора, т.е., мишени, через которую осуществляет свою специфическую функцию исследуемый лиганд. В отличие от функциональных характеристик, структура большинства рецепторов изучена значительно слабее. Наиболее впечатляющие успехи достигнуты в отношении ацетилхолинового рецептора электрического органа электрического ската. Помимо полной очистки, установления молекулярного веса и аминокислотного состава каждой из четырех субъединиц, проведено клонирование ДНК, кодирующих эти белковые молекулы. После установления первичной структуры этих ДНК (секвенирования) представилось возможным, на основании генетического кода, предсказать первичную структуру каждой из четырех субъединиц этого рецептора.

В настоящее время не оставляет сомнений, что все изученные рецепторы к нейрорегуляторам представляют собой белки, тесно связанные с липидным матриксом мембраны. Большая часть этих рецепторов солюбилизирована, т.е., переведена в раствор в виде белково-детергентной мицеллы. Во многих случаях это сопровождается лишь незначительным падением аффинности рецепторов, без изменения их фармакологической специфичности (Graham et al., 1982; Davis et al., 1983; Chan, Madhav, 1983). Молекулярный вес рецепторных белков при определении разнообразными методами составляет от 100 до 500 килодальтон и является суммарной характеристикой макромолекулярного комплекса из 2-4 субъединиц. В большинстве случаев показано обратимое фосфорилирование или гликозилирование рецепторных белков. Более того, дефосфорилирование или дегликозилирование считаются одним из возможных факторов быстрой регуляции свойств рецепторов в составе биологической мембраны. В ряде случаев, с помощью селективной модификации аминокислотных остатков или с помощью фотоаффинных меченых лигандов охарактеризованы аминокислоты или полипептиды, входящие в состав связывающих центров рецепторов.

В отличие от структурно-функционального понятия рецептор, термин "места специфического связывания", широко применяемый сейчас в научной литературе, имеет прежде всего, чисто методический, технологический смысл. Строго говоря, любой исследователь, использующий радиолигандный метод, имеет дело непосредственно лишь с местами специфического связывания лиганда; с этой точки зрения применение данного термина практически всегда оправдано. В тех случаях, когда величина специфического связывания измеряется корректно, а при данных условиях эксперимента соблюдаются все критерии рецепторного связывания, места специфического связывания тождественны рецепторному связыванию, рецептору. Однако, при работе с новыми мечеными лигандами, когда их специфичность и мишени охарактеризованы недостаточно, или, когда налицо множественность этих мишеней, термин места специфического связывания предпочтительней.

2. Рецепторы к антидепрессантам

Успехи, связанные с открытием и изучением опиатных и бензодиазепиновых рецепторов привели к попыткам выявления специфических мишеней других психотропных препаратов, механизм действия которых во многом оставался неясным. За последние три года в головном мозге и периферической нервной системе выявлены места высокоаффинного специфического связывания трициклических АД — ^3H — имипрамина (^3H — ИМИ) и ^3H — дезметилимипрамина (^3H — ДМИ), а также, атипичных АД — ^3H — норзимелидина и ^3H — миансерина. Эти места связывания и их фармакологическое значение изучены в различной степени, однако, уже сейчас ясно, что их исследование ведет к гораздо более глубокому пониманию механизмов действия этих препаратов.

2.1. Имипраминный рецептор. В 1979 году появилось сообщение, что ^3H — ИМИ способен высокоаффинно и стереоспецифически связываться с мембранами гомогената мозга животных (Raizman et al., 1979). Это связывание обратимо и насыщаемо (за 30–40 мин при 0°). Повышение температуры инкубации приводит к резкому уменьшению специфического связывания, по-видимому, за счет активации Ca^{2+} — зависимых протеаз мембран (Kinnier et al., 1981). Анализ изотерм адсорбции ^3H — ИМИ по Скэтчарду (см. Weiland, Molinoff, 1981) выявляет в мозге лишь один тип мест связывания с K_D около 4 нМ. Содержание мест специфического связывания ^3H — ИМИ составляет от 0,36 до 0,06 пкмоль/мг белка для мембран гипоталамуса и мозжечка соответственно (Palkovits et al., 1981) до 0,5 пкмоль/мг белка для мембран гомогената целого мозга (Рожапец и др., 1983). Характерной особенностью специфического связывания ^3H — ИМИ, свидетельствующей о его вовлеченности в работу некоей транспортной системы, является Na^+ — зависимость. Помимо различных структур головного и спинного мозга, специфическое связывание ^3H — ИМИ обнаружено в тромбоцитах животных и человека, лимфоцитах селезенки мыши, культуре клеток нейробластомы сетчатки быка. Богатые норадреналином (НА) ткани сердца и семявыносящего протока крысы не содержат мест специфического связывания ^3H — ИМИ (см. Langer et al., 1981). Вопрос о наличии в глии мест специфического связывания ^3H — ИМИ, пока остается открытым. В исследовании Briley et al., (1980) выявлено незначительное количество мест связывания этого лиганда во фракциях глии мозга лошади. Несмотря на то, что авторы считают это связывание артефактом, обусловленным нейрональными загрязнениями; иная, по сравнению с нейрональной фракцией, величина K_D , убеждает нас в реальности существования глиальных мест специфического связывания ^3H — ИМИ, отличных от нейрональных. Помимо этого, значительное количество мест специфического связывания ^3H — ИМИ выявляется в глиальной ткани мозга человека (Лидеман).

Неравномерное распределение плотности мест специфического связывания ^3H — ИМИ по различным областям мозга хорошо коррелирует с содержанием в них ОТ ($r = 0,82$), и значительно хуже — с со-

держанием НА ($r = 0,58$), тогда как корреляция с содержанием дофамина (ДА) практически отсутствует. Если учесть, что между содержанием ОТ и НА в различных областях мозга имеется существенная корреляция ($r = 0,65$), то наличие гораздо лучшего совпадения плотности мест специфического связывания 3H -ИМИ с концентрацией ОТ доказывает преимущественную локализацию этих мест в областях, богатых этим медиатором (Palkovits et al., 1981; Rainbow et al., 1982). Более точные сведения о функции и клеточной локализации мишеней для 3H -ИМИ получены при анализе относительной аффинности различных АД к этим местам в сравнении с их способностью подавлять обратный захват различных медиаторов синапсами. Показано, что способность АД вытеснять 3H -ИМИ из мест его специфического связывания прекрасно коррелирует ($r = 0,97$), с их активностью как ингибиторов обратного захвата ОТ, но не НА или ДА (Langer et al., 1981).

Электролитическое разрушение ОТ-содержащих нейронов среднего мозга крыс через две недели после операции приводит к параллельному уменьшению содержания ОТ в синапсах и специфического связывания 3H -ИМИ синаптическими мембранами гипоталамуса. Помимо этого, инкубация синапсом с необратимым блокатором специфического связывания 3H -ИМИ - 2,8-динитроимипраминном, приводит к дозо-зависимому уменьшению скорости накопления 3H -ОТ, но не НА или ДА (Paul et al., 1981). Введение новорожденным крыскам 5,7-дигидрокситриптамина приводит к одинаковому уменьшению содержания ОТ и концентрации мест специфического связывания 3H -ИМИ в гиппокампе (на 30-40%), тогда как в среднем мозге эти показатели в той же степени увеличиваются (Hrdina et al., 1982; Vagbacia et al., 1982). Совокупность этих данных свидетельствует как о локализации мест специфического связывания на нервных окончаниях, содержащих ОТ, так и о функции этих мест как регуляторов обратного захвата данного медиатора. В отношении механизма такой регуляции в настоящее время известно немного. Установлено, что ИМИ является неконкурентным ингибитором захвата ОТ нервными окончаниями (Wood, Wyllie, 1981, Ганкина, Майсов, 1983), тогда как ОТ, в свою очередь, также неконкурентно подавляет специфическое связывание 3H -ИМИ (Briley et al., 1981). На этом основании предполагается, что места специфического связывания 3H -ИМИ представляют собой участки, через которые может осуществляться аллостерическая регуляция обратного захвата ОТ синапсами.

Аналогичную функцию места специфического связывания 3H -ИМИ имеют, по-видимому, и в тромбоцитах. Во всяком случае, сравнение аффинности различных АД к тромбоцитарным и мозговым 3H -ИМИ связывающим участкам, показывает их полную фармакологическую идентичность (см. Langer et al., 1981). Ряд авторов выявил уменьшенную концентрацию мест специфического связывания 3H -ИМИ в тромбоцитах депрессивных больных (см. Langer et al., 1981; Raisman et al., 1982). Имеются также данные о нормализации этого параметра при спонтанной или вызванной лечением ремиссии (Suranyi-Cadotte et al., 1982). Несмотря на то, что другими исследователями эти

результаты не подтверждаются, (Raizman et al., 1981; Melleur et al., 1982), места специфического связывания ^3H -ИМИ тромбоцитов продолжают привлекать внимание исследователей как возможная модель, отражающая состояние аналогичных мишеней в мозге. Примечательно, что именно тромбоциты человека послужили наиболее удачным объектом для солиubilизации мест специфического связывания ^3H -ИМИ (Daviv et al., 1983). Используя 1% дигитонин, авторам удалось перевести в раствор практически весь ^3H -ИМИ-связывающий белок без существенной потери аффинности и фармакологических свойств.

Вся совокупность приведенных результатов свидетельствует о соответствии свойств мест специфического связывания ^3H -ИМИ требованиям и критериям, предъявляемым к рецепторному связыванию. Тот факт, что помимо корреляции между аффинностью АД к этим мишеням и их способностью подавлять обратный захват ОТ, выявлена корреляция между их аффинностью и терапевтической активностью (см. Langer et al., 1981), позволяет утверждать существование ими-праминового рецептора как мишени, ответственной за проявления фармакологического действия трициклических АД.

2.2. Дезметилимипраминовый рецептор. В 1979 году появилось сообщение Biegon, Samuel о способности субклеточных фракций и мембранных препаратов мозга крысы специфически и обратимо связывать ^3H -ДМИ. Было показано, что связывание этого лиганда с синаптосомами и неочищенными мембранами мозга в координатах Скэтчарда имеет двухфазный характер, выявляя наличие высоко- и низкоаффинного компонентов. Более того, авторы установили, что значительная часть метки может накапливаться внутри синапсом, по-видимому, за счет диффузии. В последующих исследованиях (Lee Snyder, 1981) было показано, что высокоаффинное специфическое связывание ^3H -ДМИ легко обратимо и насыщаемо (за 60-80 мин при 0°). Повышение температуры инкубации до 37° , как и преинкубация мембран при этой температуре, резко уменьшает высокоаффинное специфическое связывание ^3H -ДМИ. Как и в случае ими-праминового рецептора, это связывание Na^+ -зависимо, что свидетельствует о его участии в работе транспортной системы. Локализация высокоаффинных (Кд 2-6 нМ) мест специфического связывания ^3H -ДМИ в мозге совпадает, по данным автордиографии (Biegon, Rainbow, 1982) и результатам радиолигандных исследований (Lee et al., 1982) с локализацией участков, богатых НА: максимальная плотность этих мест отмечается в голубом пятне и некоторых ядрах гипоталамуса (0,6 - 1,2 пкмоль/мг белка), а минимальная - в коллатеральном теле и мозжечке. Кора мозга крысы содержит около 0,1 пкмоль/мг белка мест высокоаффинного специфического связывания ^3H -ДМИ, тогда как ткани сердца и семявыносящего протока 0,18 и 0,67 пкмоль/мг белка соответственно. Способности различных АД и их стереоизомеров подавлять специфическое высокоаффинное связывание ^3H -ДМИ мембранами мозга хорошо коррелирует ($r = 0,95$), с их аффинностью в отношении мест специфического связывания ^3H -ДМИ мембран сердца (Raizman et al., 1982). Эти же

авторы показали, что симпатическая денервация подчелюстной железы и сердца приводит к значительному уменьшению и концентрации НА, и мест специфического связывания ^3H -ДМИ в соответствующих структурах. Аффинности различных АД к этим мишеням хорошо коррелируют ($r = 0,95$), с их способностью подавлять обратный захват НА, но не ОТ. Несмотря на то, что ДМИ способен вытеснять ^3H -ИМИ из его мест специфического связывания, и наоборот; несмотря на то, что ДМИ, по-видимому, является первым и основным активным метаболитом ИМИ, преимущественные мишени первичного действия этих соединений, по-видимому, различны. Помимо различной локализации, об этом свидетельствуют результаты селективного повреждения НА-содержащих терминалей инъекцией 6-оксидофамина. Это воздействие в одинаковой степени подавляет способностью синапсом захватывать НА и высокоаффинный компонент специфического связывания ^3H -ДМИ синаптическими мембранами (Hrdina et al., 1981), а концентрация имипраминового рецептора при этом не изменяется.

По аналогии с имипраминовым рецептором предполагается, что места специфического высокоаффинного связывания ^3H -ДМИ могут соответствовать участкам, способным регулировать обратный захват НА. Не исключено, однако, что ситуация в данном случае сложнее: в отличие от ОТ, неконкурентно подавляющего связывание ^3H -ИМИ, НА практически не влияет на связывание ^3H -ДМИ *in vitro* (Raivman et al., 1982). В то же время, через 30 мин после инъекции ДМИ, как при однократном, так и при хроническом применении этого АД, обратный захват НА синапсами коры и гиппокампа мозга крыс подавляется конкурентно (Bergstrom, Kellar, 1979). Не исключено, что это противоречие объясняется действием *in vivo* не только самого ДМИ, сколько продуктов его метаболизма, например, дезаминированных карбоксикислот (Vock et al., 1983). Тем не менее, учитывая ясно выраженную функцию мест высокоаффинного специфического связывания ^3H -ДМИ на клеточном уровне, учитывая данные о тепловой инактивации и возможности солюбилизации этих мест связывания (Biegon, Samuel, 1979), мы вправе предположить, что радиорецепторное связывание ^3H -ДМИ соответствует специфическому дезметилимипраминовому рецептору, отличному от имипраминового рецептора. В свою очередь, низкоаффинное связывание ^3H -ДМИ, вероятно, отражает его взаимодействие с другими рецепторами (см. ниже). Это связывание не обеспечивает какой-либо ясной функции ДМИ, и, являясь специфическим, обратимым, насыщаемым, тем не менее, не может рассматриваться как рецепторное.

Особо следует остановиться на исследовании, авторы которого подвергают сомнению функциональную значимость мест специфического связывания ^3H -ИМИ и ^3H -ДМИ (Laduron et al., 1982). Обнаружено, что наибольшее количество данных лигандов связывается с т.н. ядерной (P_1) фракцией, тогда как максимальной способностью на-капливать НА и ОТ обладает т.наз. фракция легких синапсом. Здесь можно отметить, что примененное изучение связывания меченых лигандов при одной фиксированной концентрации не дает возможности судить об истинной концентрации мест связывания. Помимо этого, ис-

использованная фракция P_1 , судя по методике, содержала неразрушенные, осмотически чувствительные элементы, способные накапливать метку просто за счет диффузии. Результаты, полученные более адекватными методами (Kinnier et al., 1981) свидетельствуют о максимальном содержании мест специфического связывания 3H -ИМИ и 3H -ДМИ именно во фракции синапсом. Вызывает сомнение вывод об отсутствии стереоспецифичности связывания 3H -ДМИ, т.к., приводимые величины K_D для стереоизомеров ДМИ на два порядка превышают значения, полученные другими авторами для рацематов (Raivman et al., 1982). Приведенные данные не оставляют сомнений в том, что в мозгу и периферической нервной системе животных и человека имеются специфические, отличные друг от друга по локализации, свойствам и функции, рецепторы к 3H -ИМИ и 3H -ДМИ, участвующие в фармакологическом действии трициклических АД.

2.3. Места специфического связывания 3H -норзимелидина. Атипичный АД зимелидин, как и его активный метаболит норзимелидин, является, подобно флуоксетину и флувоксамину (Wong et al., 1983), селективным блокатором обратного захвата ОТ. В отличие от трициклических АД, зимелидин и норзимелидин подавляют обратный захват ОТ конкурентно (Ганкина, Майсов, 1983), что позволяет предполагать взаимодействие норзимелидина непосредственно с ОТ-узнающими участками соответствующих транспортных систем.

Опубликованные недавно предварительные данные свидетельствуют о наличии в головном мозге крысы специфического связывания 3H -норзимелидина с $K_D = 10$ нМ и концентрацией (V_{max}) - 16 пкмоль/г ткани. Максимальная плотность этих мест обнаружена в гипоталамусе, минимальная - в мозжечке; получена хорошая корреляция ($r = 0,94$) между способностью срезов различных областей мозга накапливать ^{14}C -ОТ и плотностью мест специфического связывания 3H -норзимелидина, тогда как корреляции со способностью срезов аккумулировать меченый НА не выявлено (Hall et al., 1982). Как известно, норзимелидин обладает заметной аффинностью к $\alpha-1$ и $\alpha-2$ адренорецепторам (АР), а также, к гистаминовым, дофаминовым и ими-праминовым рецепторам (Wong et al., 1983, см. также рис.6), однако, эти аффинности на один-два порядка ниже, чем у мест специфического связывания 3H -норзимелидина. Это означает, что обнаруженные места высокоаффинного специфического связывания данного АД, вероятно, являются его специфическими мишенями, отличными от других рецепторов.

2.4. Места специфического связывания 3H -миансерина. Подобно норзимелидину, миансерин способен взаимодействовать с несколькими различными рецепторами, однако, его аффинности к этим мишеням существенно выше (K_D около 10^{-8} - 10^{-9} М). Хорошо документированы $\alpha-2$ адреноблокирующие свойства миансерина для периферических норадренергических волокон собаки, холинергических волокон подвздошной кишки морской свинки и центральной нервной системы цыпленка (Rommier et al., 1982). Помимо этого, миансерин является блокатором гистаминовых H_1 -рецепторов (см. Sugue, 1981) и серотони-

новых S_2 -рецепторов (Dumbgille-Ross et al., 1981). В этой связи высокоаффинные места специфического связывания 3H -миансерина, выявленные в различных структурах головного мозга, могут представлять собой сумму трех различных классов рецепторов. Так, при обработке мембран фронтальной коры собаки дигитонином солибилизируются места специфического связывания 3H -миансерина, имеющие, при анализе по Скэтчарду, свойства гомогенной популяции. Однако, характер аффинности различных соединений к солиблизованным местам связывания 3H -миансерина выявляет наличие среди них и гистаминовых, и серотониновых рецепторов (Chan, Madras, 1983). Аналогично, при изучении специфического связывания 3H -миансерина с мембранами мозга крыс и использовании в качестве вытесняющего агента немеченного миансерина, выявляется лишь одна популяция мест связывания (Brunello et al., 1982). Однако, подавление H_1 -гистаминовых рецепторов избытком мепирамина снижает концентрацию мест связывания 3H -миансерина вдвое, а в гиппокампе - в четыре раза. Оставшиеся места специфического связывания полностью подавляются добавлением 100 нМ диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД) и представляют, по мнению авторов, серотониновые S_2 -рецепторы. Подобная ситуация наблюдается и с 3H -спипероном, аффинности которого к дофаминовым D_2 и серотониновым S_2 -рецепторам настолько близки, что обычный анализ по Скэтчарду не позволяет выявить гетерогенность связывающих мест (Peroutka, Snyder, 1980). Еще одним примером "неразличимости" подклассов рецепторов с помощью чужеродного для мозга соединения, является связывание 3H -диазепама, не позволяющее выявить субпопуляции бензодиазепиновых рецепторов, имеющие разное фармакологическое значение и, вероятно, различные эндогенные лиганды (Fujimoto et al., 1982).

Несмотря на то, что миансерин и ИМИ имеют определенную перекрестную аффинность к имипраминовым рецепторам и местам связывания 3H -миансерина соответственно, механизмы действия этих соединений в серотонинергическом синапсе различны. Обработка крыс 5,7-дигидрокситриптамином, повреждающим серотонинсодержащие нервные окончания, уменьшает содержание ОТ в гиппокампе, стриатуме, гипоталамусе и коре. Концентрация имипраминовых рецепторов в этих областях также уменьшается, тогда как плотность мест специфического связывания 3H -миансерина (измеренных в присутствии 300 нМ мепирамина и соответствующих серотониновым S_2 -рецепторам) - увеличивается. Это означает, что 3H -ИМИ связывается в основном пресинаптически, а 3H -миансерин - постсинаптически, блокируя S_2 -рецепторы (Brunello et al., 1982).

3. Влияние АД на рецепторы головного мозга in vitro

Характерной чертой АД является наличие у них аффинности более, чем к одному рецептору in vitro (см. Sugrue, 1981). Для суждения о величине аффинности соединения к данному рецептору используют т.н. "непрямой" метод, заключающийся в подавлении специфического связывания меченого лиганда различными концентрациями изучаемого

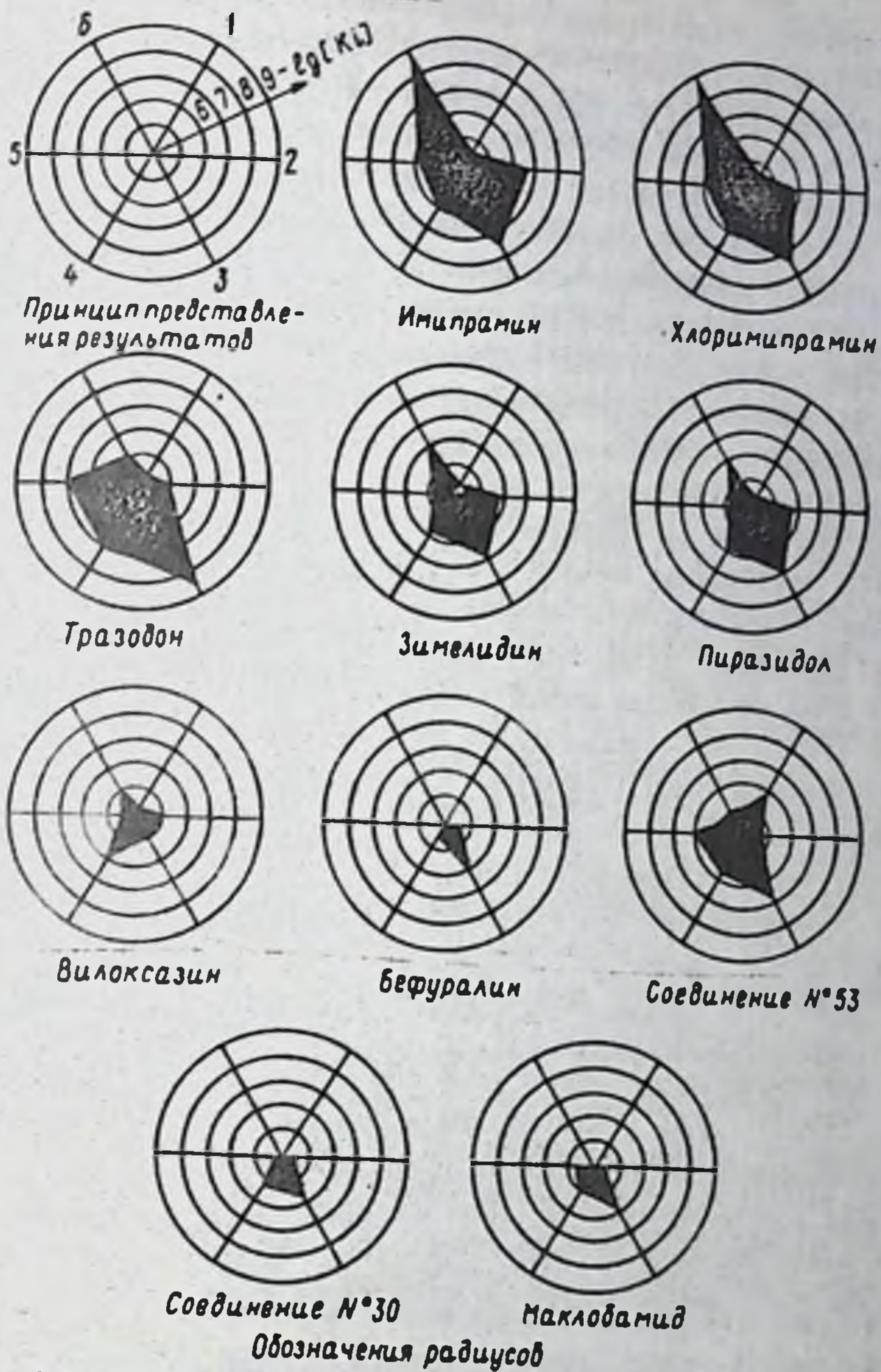
соединения. Результат может быть выражен в величине KI_{50} , численно равной концентрации ингибитора, при которой рецепторное связывание подавлено наполовину. Однако, для сравнения данных, полученных разными авторами и с различными концентрациями метки, предпочтительнее пользоваться величиной константы ингибирования (K_I), представляющей собой K_D комплекса рецептор-ингибитор (см. Weiland, Molinoff, 1981). Помимо величины K_I , для решения вопроса о вовлеченности какого-либо рецептора в фармакологическое действие препарата, необходим учет его доз и фармакокинетики. Представляется очевидным, что при отсутствии активного транспорта и накопления лекарства, его концентрация в организме не может превышать той, что рассчитана исходя из дозы и веса животного. Эффективные дозы большинства АД для животных не превышают 10 мг/кг, что соответствует примерно $3 \cdot 10^{-5}$ моль/кг. Практически же, из-за связывания препаратов с белками плазмы, составляющего для АД до 90% их содержания в крови (Brinkschulte, Breyer-Pfaff, 1982), благодаря их метаболизму и выведению, концентрация АД в мозге оказывается еще ниже. Так, при двухнедельном введении по 10 мг/кг дважды в день концентрация ИМИ в мозге крыс сразу после последней инъекции достигает лишь $7 \cdot 10^{-6}$ моль/кг (Daniel et al., 1981). Следует признать, что рецепторы головного мозга, для которых K_I данного соединения составляют 10^{-6} М и ниже, могут реально участвовать в реализации фармакологического действия АД.

3.1. Гистаминовые рецепторы. Все трициклические АД являются мощными антагонистами гистаминовых H_1 , и, в меньшей степени, H_2 -рецепторов. В концентрации 10^{-8} - 10^{-7} М они эффективно подавляют специфическое связывание 3H -мепирамина (Peroutka, Snyder, 1980; Wong et al., 1983) и активность гистамин-чувствительной аденилатциклазы (Sugrue, 1981). Исключениями являются амитриптилин и ДМИ: K_I рецепторного связывания H_1 -лигандов составляют для них около 10^{-9} и 10^{-6} М соответственно. Ряд атипичных АД — миансерин, иприндол, флуоксетин, флувоксамин, тразодон, зимелидин — также обладают заметной аффинностью (K_I — 10^{-8} - 10^{-6} М) к H_1 -рецепторам (Peroutka, Snyder, 1980; Wong et al., 1983); для иприндола и миансерина показана их способность подавлять соответствующую аденилатциклазу. Следует отметить, что фенотиазиновые и некоторые другие нейролептики, не имеющие выраженной антидепрессивной активности, обладают столь же высокой аффинностью к гистаминовым рецепторам, как и трициклические АД. Этот факт, как и отсутствие корреляции между антидепрессивной активностью и аффинностью к гистаминовым рецепторам мозга, свидетельствует, что через эту мишень реализуется лишь ряд побочных действий АД. Полагают, что к ним относятся седативный эффект и стимуляция аппетита.

3.2. Ацетилхолиновые рецепторы. Трициклические АД являются выраженными антагонистами мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (см. Sugrue, 1981). Для четвертичных аминов K_I рецепторного связывания 3H -хинуклидинбензилата с мембранами колленчатого тела мозга человека составляет 10^{-8} - 10^{-7} М; для вторичных аминов

она несколько выше. Из атипичных АД аффинностью порядка 10^{-6} М обладают миансерин, амоксапин, флуоксетин, иприндол, низоксетин, тогда как бупропион, виллоксазин, номифензин, тразодон, зимелидин и флувоксамин практически неаффинны. Выявлена достоверная корреляция ($P \leq 0,001$) между аффинностью АД к мускариновому рецептору мозга человека и их способностью подавлять карбахол-стимулируемый синтез ц-ГМФ в клетках нейробластомы мыши, что свидетельствует о фармакологической идентичности мускариновых рецепторов данных объектов (El-Fakahany, Rieselton, 1983). Ряд авторов полагает, что антимускариновые свойства АД могут обеспечивать улучшение настроения у пациентов, однако, явной корреляции между аффинностью АД к мускариновому рецептору и антидепрессивной активностью не выявлено. На этом основании предполагается, что антимускариновая активность АД проявляется в основном в таких побочных действиях, как сухость во рту, нарушения зрения и выделительных функций (см. Машковский и др., 1983). Со связывающим центром никотинового ацетилхолинового рецептора трициклические АД непосредственно не взаимодействуют: даже в концентрации 10^{-4} М ИМИ не изменяет связывание ^3H -ацетилхолина и ^3H -бунгаротоксина с мембранами электрического органа электрического ската (Eldersgawi et al. 1981). Тем не менее, эти АД способны подавлять как спонтанную, так и вызванную ацетилхолином электрическую активность нервномышечного препарата лягушки и крысы. Показано, что нортриптилин, ИМИ, амитриптилин способны связываться непосредственно с ионным каналом никотинового рецептора, неконкурентно вытесняя ^3H -гистрионикотоксин. Известно, что такой же аффинностью к ионному каналу никотинового рецептора обладают барбитураты и преднизолон (см. Perez et al., 1982), однако, особенность трициклических соединений, их главное отличие от, например, гистрионикотоксина, заключается в том, что они блокируют активированные, но не проводящие каналы (Schofield et al., 1981). Предполагается, что это свойство трициклических АД объясняет автономные, центральные и двигательные нарушения у пациентов при длительном применении этих препаратов.

3.3. Альфа-адренорецепторы (α -АР). Трициклическим и некоторым атипичным АД свойственна высокая аффинность в отношении α -1 АР (см. Sugue, 1981). $K_{\text{И}}$ рецепторного связывания ^3H -WB-4101 с мембранами мозга крысы для четвертичных аминов ниже, а для вторичных — выше, чем 10^{-7} М, т.е., как и в случае мускариновых рецепторов, четвертичные производные трициклических соединений несколько активнее, чем вторичные. Обнаружена достоверная корреляция ($r = 0,84$), между аффинностью трициклических АД к α -1 АР и их терапевтической эффективностью при лечении пациентов с психомоторным возбуждением. Однако, как и в случае гистаминовых рецепторов, сравнимой аффинностью к α -1 АР обладают и некоторые нейролептики, лишенные антидепрессивного действия. Таким образом, собственно антидепрессивное действие трициклических АД не может объясняться их взаимодействием только с α -1 АР. Тем не менее, поскольку среди исследованных нами и другими авторами



Принцип представления результатов

Имипрамин

Хлоримипрамин

Тразодон

Зимелидин

Пиразидол

Вилоксазин

Бефуралин

Соединение №53

Соединение №30

Маклобамид

Обозначения радиусов

- 1 Бензодиазепиновый рецептор [^3H -флумитразепам]
2. Бета-адренорецептор [^3H -дигидроальprenолол]
3. Альфа₁-адренорецептор [^3H -WB-4101]
4. Сергтониновый S_1 -рецептор [^3H -5HT]
5. Дофаминовый D_2 -рецептор [^3H -спиперон]
6. Имипраминовый рецептор [^3H -имипрамин]

Рис.6. Спектры рецепторной аффинности АД. Каждый из радиусов представляет определенный рецептор; расстояние от центра круга пропорционально p KI_{50} подавления связывания соответствующего ^3H -лиганда. Данные получены совместно с Н.Д.Данчевым (НРБ).

(Peroutka, Snyder, 1981; Wong et al., 1983, см. также рис.6), соединений, нет ни одного АД, лишеного заметной аффинности к $\alpha = 1$ АР, следует признать, что это свойство является существенным для АД в целом.

Аффинности различных АД к $\alpha = 2$ АР в среднем на порядок выше, чем к $\alpha = 1$ АР, K_i рецепторного связывания ^3H -клонидина

составляет от 10^{-7} до 10^{-6} М. Исключение составляет миансерин, аффинность которого в отношении $\alpha-2$ АР вдвое выше, чем в отношении $\alpha-1$ АР. Если принять, что в мозге, как и в периферической нервной системе, $\alpha-1$ АР являются постсинаптическими, а $\alpha-2$ АР — тормозными пресинаптическими авторецепторами (Ланжер, 1982), то результат воздействия АД на такой синапс предположить затруднительно. С одной стороны, такие АД, как ДМИ, подавляя обратный захват НА нервными окончаниями, могут вызывать увеличение концентрации этого медиатора в синаптической щели. Увеличенная концентрация НА, в свою очередь, может приводить к развитию субчувствительности пре- и постсинаптических α -АР. С другой стороны, как антагонист $\alpha-1$ АР АД может блокировать действие НА и всю передачу в целом. Помимо этого, блокада ДМИ пресинаптических тормозных $\alpha-2$ АР будет нарушать регуляцию высвобождения НА, что будет способствовать дальнейшему накоплению медиатора в зоне контакта. Другими словами, итог действия трициклического или атипичного АД на порад-ренергический синапс, устроенный подобным образом, не может быть однозначным. Он будет зависеть от соотношения различных свойств у каждого конкретного АД. Следует предположить, что либо в мозге взаимоотношения между $\alpha-1$ и $\alpha-2$ АР много сложнее, чем на периферии, либо при применении различных АД на первый план выступает гетерогенное взаимодействие: комплексное влияние АД на секретцию захват и рецепцию в адренергических синапсах с одновременным изменением (управляющих?) серотонинергических воздействий.

3.4. Бета-адренорецепторы (β -АР). Эти мишени, по-видимому, не являются местами первичного действия АД, т.к., по данным Regouka, Snyder, (1980), K_D рецепторного связывания 3H -дигидроаль-пренолола мембранами фронтальной коры мозга крыс для различных АД не ниже 10^{-5} М. Данные других авторов (Wong et al., 1983), как и результаты наших исследований (см. рис.6), свидетельствуют о еще более низкой аффинности практически всех исследованных АД к β -АР.

3.5. Серотониновые рецепторы. Некоторые трициклические АД, как, впрочем, и нейролептики (амитриптилин, нортриптилин, галоперидол, хлорпромазин), по данным Regouka, Snyder, (1980) обладают высокой аффинностью к серотониновым S_2 -рецепторам. K_D рецепторного связывания 3H -спиперона с мембранами фронтальной коры мозга крысы для этих соединений составляет около 10^{-8} М, тогда как для ИМИ и ДМИ — около 10^{-7} М, а для иприндола и флуоксетина — около 10^{-6} М. Гораздо меньшую аффинность различные АД проявляют в отношении серотониновых S_1 -рецепторов. Так, по данным Wong et al. (1983), лишь амитриптилин, доксепин, миансерин и тразодон имеют K_D рецепторного связывания 3H -ОТ с мембранами фронтальной коры порядка 10^{-6} М, тогда как другие АД, включая ИМИ и зимелидин, имеют K_D около 10^{-5} М. При использовании синаптических мембран целого мозга мыши мы получили в целом несколько меньшие величины K_D , лежащие в пределах 10^{-7} - 10^{-5} М (рис.6). Несмотря на эти различия, мы подтвердили относительно высокую аффинность тразодона и широкий диапазон аффинности других АД в отношении се-

ротолиновых S_1 -рецепторов. В целом, хотя между аффинностью АД к обоим типам серотониновых рецепторов и их фармакологической активностью не существует корреляции, следует признать, что наличие заметной аффинности к данным мишеням практически у всех исследованных АД, свидетельствует о важности "серотонинергического" компонента в механизме действия этих соединений.

3.6. Дофаминовые рецепторы. Одна из последних классификаций дофаминовых рецепторов мозга (Greene, Sibley, 1982) предполагает наличие трех типов этих рецепторов. D_1 -рецептор, низкоаффинный (K_D около 10^{-6} М) для ДА и спиперона, сопряженный с ДА-зависимой аденилатциклазой. D_2 -рецепторы, высокоаффинные (K_D около 10^{-9} М) для спиперона, и в отсутствие гуаниловых нуклеотидов, для ДА; его активация приводит к подавлению ДА-чувствительной аденилатциклазы. D_3 -рецепторы, высокоаффинные для ДА, но низкоаффинные для спиперона. Таким образом, при использовании 3H -спиперона выявляются в основном D_2 -рецепторы, тогда как 3H -ДА в отсутствие гуаниловых нуклеотидов, выявляет и D_2 - и D_3 -рецепторы.

Трициклические АД, а также, доксепин, мiansерин, тразодон в концентрации 10^{-4} М достоверно подавляют ДА-зависимую аденилатциклазу стриатума мозга крыс (Wong et al., 1983), проявляя себя как агонисты D_2 -рецепторов. Эти же соединения в концентрации около 10^{-6} М на 50% подавляют специфическое связывание 3H -дофамина и 3H -спиперона, что говорит об их взаимодействии и с D_2 , и с D_3 -рецепторами. С другой стороны, селективные блокаторы обратного захвата серотонина - флуоксетин, флувоксамин, тразодон не влияют на ДА-зависимую аденилатциклазу, слабо подавляют связывание 3H -ДА, но обладают такой же аффинностью в отношении связывания 3H -спиперона, как и трициклические АД. Другими словами, эти соединения не взаимодействуют с D_3 -рецепторами, а их взаимодействие с D_2 -рецепторами, не изменяющее активность аденилатциклазы, означает, что блокаторы обратного захвата ОТ являются антагонистами D_2 -рецепторов. Таким образом, среди различных АД по-видимому, имеются как агонисты, так и антагонисты дофаминовых (в частности, D_2 -рецепторов). На наш взгляд, это является весьма убедительным аргументом в пользу того, что взаимодействие с дофаминовыми рецепторами, хотя и имеет место в действия АД, является несущественным для проявления их фармакологической активности.

3.7. Другие рецепторы. Исследованные до сих пор АД практически не обладают аффинностью в отношении опиатных рецепторов (3H -налоксон), бензодиазепиновых рецепторов (3H -дiazepam и 3H -флунитразепам), ГАМК-рецепторов (Wong, et. al., 1983, см. также рис.6). Следовательно, перечисленные мишени не являются местами первичного действия АД.

3.8. Итоги и перспективы. Как следует из приведенных данных, (см. также рис.6) АД в целом имеют весьма различные спектры рецепторной аффинности, не позволяющие выявить общие первичные мишени этих лекарств. Лишь для трициклических АД можно указать такие общие мишени - это имипраминовые, дезметилимипраминовые,

гистаминовые и, отчасти, α -2 АР и серотониновые 5_2 -рецепторы. По-видимому, именно через эти рецепторы реализуется – после хронического применения – собственно антидепрессивное и седативное действия данных препаратов. Очевидно, что латентность проявления их терапевтического действия означает, что перечисленные рецепторы являются лишь пусковыми точками, сам же механизм действия АД остается скрытым. Еще более загадочным представляется механизм действия некоторых атипичных АД (эмовит, маклобамид и его новое перспективное производное – соединение № 30 – бефуралин и его производное соединение № 53). Обладая сравнительно бедными спектрами рецепторной аффинности, эти препараты весьма эффективны. Более того, они дают гораздо более быстрый фармакологический эффект, чем трициклические АД (Русakov, Вальдман, 1983). Мы предполагаем, что в ряде случаев действие таких АД может реализовываться за счет новых еще не выявленных, функциональных мишеней, которыми, в частности, могут являться новые рецепторы.

4. Модуляция рецепторов головного мозга интактных животных при хроническом применении антидепрессантов

4.1. Механизм модуляции рецепторов. Как и всякая система с обратной связью, нервная клетка, клетка-мишень, способна отвечать на длительную стимуляцию или блокаду функционально значимых рецепторов в направлении, противоположном воздействию. Агонисты вызывают десенситизацию, или субчувствительность системы, антагонисты – сенситизацию, или гиперчувствительность. Десенситизация, как быстрое и обратимое уменьшение электрического ответа постсинаптической клетки при повторном воздействии ацетилхолина, описана и детально изучена на нервно-мышечных синапсах (см. Pereg et al., 1982). Скорость десенситизации в этом случае составляет 0,1–10 с, а фаза восстановления, наступающая после удаления избытка медиатора, занимает от нескольких секунд до 30 мин. Одна из гипотез, объясняет эту "сверхбыструю" десенситизацию блокадой непосредственно ионных каналов, сопряженных с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами за счет избытка агониста. Существуют, однако и другие предположения; в целом же точный механизм этого явления окончательно не раскрыт.

Помимо десенситизации, кратковременная (десятки минут) инкубация рецептирующих клеток с агонистами может приводить *in vitro* к гиперчувствительности рецепторных систем. Так, агонисты β -АР способны увеличивать метилирование фосфолипидов мембран осмотически чувствительных телей ретикулоцитов, увеличивая концентрацию β -АР (Strittmater et al., 1979). В свою очередь, увеличение метилирования фосфолипидов повышает сопряженность β -АР с соответствующей аденилатциклазой. Аналогичное действие агонистов β -АР и бензодиазепиновых рецепторов периферического типа показано для клеток астроцитомы C_6 причем показана аддитивность влияния адreнергических и бензодиазепиновых лигандов на метилирование фосфолипидов клеточных мембран. Предполагается, что последнее влияет на

сопряженность рецепторов с аденилатциклазой за счет разжижения мембраны и усиления латеральной подвижности рецепторов, тогда как "демаскировка" части рецепторов объясняется изменением заряда мембранного микроокружения рецепторного белка.

Описанное увеличение рецептивности под влиянием агонистов, если оно и происходит *in vivo*, имеет, по-видимому, транзиторный характер. Основным результатом действия агонистов, в частности, на β -АР, является его десенситизация, которая может происходить как за счет уменьшения количества рецепторов, так и за счет разобщения рецептора и аденилатциклазы; в некоторых случаях реализуются обе возможности. В свою очередь, уменьшение количества β -АР может быть обусловлено либо их "маскировкой" инактивирующей за счет обратимого дегликозилирования, фосфорилирования и т.д., либо за счет интернализации рецепторного белка в цитоплазматические везикулы. Такая интернализация может быть обратимой, без протеолиза включенного белка внутри везикулы, или необратимой; в последнем случае белок разрушается протеазами везикул (лизосом), и восстановление его прежнего уровня возможно только с участием белок-синтезирующей системы клетки.

Так, например, при инкубации клеток астроцитомы с изопротеренолом, десенситизация β -АР имеет две фазы. Первая, с периодом полуобращения около 7 мин, заключается в том, что происходит разобщение рецепторов с аденилатциклазой, причем, аффинность рецепторов к агонистам резко уменьшается. После удаления изопротеренола в этой фазе все характеристики рецепторов возвращаются к контрольному уровню. Далее, при увеличении времени инкубации клеток с агонистами до 24 ч, наступает вторая фаза десенситизации, сопровождающаяся уменьшением количества β -АР на 90-95%. При определенных условиях культивирования восстановление контрольного уровня β -АР может быть заблокировано ингибитором биосинтеза белка циклогексимидом (Dove et al., 1981). Таким образом, у рецептивной клетки имеется несколько возможностей адаптации к воздействию соответствующего лиганда. В большинстве случаев, но, вероятно, не всегда, этот адаптивный ответ может быть выявлен по изменению характеристик рецепторного связывания.

4.2. Бета-адренорецепторы. Наиболее интересной особенностью хронического действия АД является способность вызывать изменения тех рецепторов, к которым эти соединения не обладают аффинностью *in vitro*. Вероятнее всего, это не прямое модулирующее действие АД реализуется за счет их влияния на концентрацию эндогенных нейрорегуляторов и передатчиков, в частности, моноаминов.

При хроническом применении все трициклические АД вызывают как уменьшение концентрации β -АР, так и снижение активности НА- или изопротеренол-стимулируемой аденилатциклазы различных структур мозга животных (см. Sugrue, 1981). Латентность этих изменений зависит от исследуемой структуры мозга, дозы АД и вида животного. Так, в дозе 6 мг/кг/день ДМИ понижает концентрацию β -АР коры мозга крыс уже через неделю, а подкорковых областей переднего мозга - лишь через шесть недель применения препарата

(Bergstrom, Kellar, 1979). По другим данным, в дозе 5 мг/кг/день ДМИ снижает концентрацию β -АР коры мозга крыс лишь за 42 дня (Ugvallo et al., 1980), тогда как у мышей аналогичные изменения наблюдаются уже через 4 дня (Johnson et al., 1982). В целом же, большинство авторов обнаруживает субчувствительность β -АР мозга через 1-3 недели применения трициклических АД (см. Suggs, 1981), что совпадает со сроками проявления фармакологической активности этих соединений в тестах на животных (Русиков, Вальдман, 1983; см. также табл.1). Функциональная значимость выявляемого с помощью радиолигандного анализа дефицита β -АР подтверждается электрофизиологическими исследованиями Opre et al., (1980). Им показано, что после хронического применения трициклических АД, хлоримипрамина, мапротилина и ДМИ сингулярные нейроны коры мозга крыс становятся менее чувствительными к микроионофоретически подводимому НА.

Таблица 1. Влияние хронического применения антидепрессантов на места специфического связывания 3H -дигидроалprenолола синаптических мембран головного мозга мыши

Измеряемые величины, % от контроля	Вводимые соединения			
	H ₂ O	Хлоримипрамин	Зимелидин	Соединение № 30
K _D	100	123 (40-340)	229* (114-405)	112 (72-145)
B _{max}	100	89* (71-100)	110 (67-186)	86* (68-99)
Количество опытов	8	6	7	5

В таблице приведены средние относительные величины, в скобках указан диапазон разброса данных. Величины K_D и B_{max} в контроле составили 2,74 ± 1,08 нМ и 83,4 ± 9,6 фмоль/мг белка. (*) - P < 0,05 по критерию Т Вилкоксона.

Десенситизация β -АР при хроническом применении трициклических АД, как правило, объясняется увеличенным содержанием НА в синаптической щели. Действительно, разрушение НА-содержащих терминалей инъекцией 6-оксидофамина приводит к потере чувствительности этих рецепторов к хроническому применению ДМИ (см. Suggs, 1981). Важно отметить, что уровень секретируемого НА в мозге может регулироваться не только системами обратного захвата но и активностью пресинаптических α -АР (см. Ланжер, 1982). Эти рецепторы, с одной стороны, могут быть заблокированы самими трициклическими соединениями (см. выше), а с другой - активироваться увеличенной концентрацией НА. Естественно, что направленность этих воздействий будет различна. Совместное применение ДМИ и α -2 адре-

ноблокатора — похимбина (Ugvallo et al., 1980) значительно ускоряет развитие субчувствительности β -АР в коре мозга крыс. Помимо этого, селективный α -1 блокатор — празозин в сочетании с ДМИ также приводит к дополнительному уменьшению плотности β -АР в том же объекте (Aizakita et al., 1982). Интерпретация этих результатов в терминах пре- и постсинаптической рецепции и регуляции высвобождения НА, в настоящее время затруднительна.

Помимо концентрации секретируемого НА, решающее значение для десенситизации β -АР имеет серотонинергическая система. Селективное разрушение серотонинергических аксонов с помощью внутрижелудочковой инъекции 5,7-дигидроксиทริปтамина лишает β -АР коры чувствительности к хроническому введению ДМИ. Чувствительности НА- или изопротеренол-зависимой аденилатциклазы к хроническому воздействию АД по одним данным при этом сохраняется (Jinovsky et al., 1982), по другим — утрачивается (Brunello et al., 1982). Ингибитор МАО — паргелин, как и ДМИ, при хроническом введении вызывает уменьшение концентрации β -АР в стриатуме крысы. Характерно, что в обоих случаях изменяется содержание β -1, но не β -2 АР (Minneman et al., 1982). Учитывая, что по крайней мере в голубом пятне мозга крыс часть β -АР локализована пресинаптически (Levin, 1982), следует признать, что вопрос о клеточной локализации β -АР, чувствительных к хроническому введению АД, остается открытым.

Интересно, что β -адреноблокаторы, вызывающие при хроническом применении увеличение концентрации β -АР в мозге (Minneman et al., 1982, Aizakita et al., 1982), при клиническом применении в кардиологической практике могут вызывать депрессию у части пациентов. Это позволяет заключить, что одним из патогенетических звеньев развития депрессий, может являться гиперчувствительность норадренергических путей, коррегируемая, в частности, с помощью АД. Применяемое в клинике антидепрессивное воздействие — электрошок — также приводит к уменьшению концентрации β -АР в коре, вероятно, за счет повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для НА (Lwawati et al., 1982). Не исключено, однако, что прямая коррекция содержания β -АР в мозге является не единственным путем реализации антидепрессивного действия. Ранее сообщалось, что лишение крыс парадоксального сна на 3 дня сопровождается уменьшением концентрации β -АР в коре головного мозга. Однако, 7-дневная депривация, по длительности близкая применяемой в клинике, не изменяет содержания этих рецепторов в мозге (Radulovaki, Micovic, 1982).

Некоторые атипичные АД (иприндол, иналамид) при хроническом применении уменьшают концентрацию β -АР в мозге (Peroutka, Snyder, 1980), тогда как другие (низоксетин, эимелидин) — не влияют на этот показатель (Aizakita et al., 1982; см. также табл.3). Эимелидин, не изменяя концентрацию β -АР, способен понижать их аффинность к 3H -дигидроальprenололу (см. табл.1). В отношении миансерина данные противоречивы — одни авторы не обнаруживают его влияния на характеристики β -АР (Sugrue, 1981), а другие выявляют уменьшение концентрации этих рецепторов при хроническом

воздействии миансерина (Pasagni et al., 1982). Имеются также данные о том, что хроническое действие миансерина зависит от пола животного: уменьшение концентрации β -АР наблюдается лишь у самок, но не у самцов крыс (Kendall et al., 1982). Миансерин, низохсетин, змелидин, вне зависимости от их влияния на β -АР, при хроническом применении уменьшают активность НА- или изопротеренол-стимулируемой аденилатциклазы мозга (см. Sugrue, 1981). Однако, такие блокаторы обратного захвата ОТ, как флуоксетин и флувоксамин при хроническом применении не только не изменяют характеристик β -АР, но не влияют и на активность соответствующей аденилатциклазы (Peroutka, Snyder, 1980).

В целом можно заключить, что развитие функциональной субчувствительности β -АР при хроническом применении АД у нормальных животных является типичным почти для всех соединений этого класса. Однако, имеющиеся исключения убеждают нас, что если депрессии действительно вызываются (или сопровождаются) увеличением бета-адренергической чувствительности, то для коррекции этого состояния, видимо, существуют шунтовые, обходные механизмы и пути, вероятно, с участием серотонинергической системы.

4.3. Альфа-адренорецепторы. Хроническое введение ДМИ, амитриптилина, ипринола, не изменяет содержание α -1 АР (WB-4101) в мозге крыс (Ursillo et al., 1980, Johnson et al., 1982). Содержание мест специфического связывания другого антагониста α -1 АР - празозина - в мембранах таламуса крысы также не изменяется под действием этих АД. Вместе с тем, аффинность специфического агониста α -1 АР фенилефрина - к местам рецепторного связывания 3H -празозина в этих условиях достоверно увеличивается (Menkes et al., 1983). Таким образом, хроническое действие трициклических антидепрессантов на α -1 АР может выражаться в увеличении их аффинности к агонисту без изменения концентрации. Ингибиторы МАО при длительном применении уменьшают концентрацию α -1 АР в мозге, однако, это происходит позже, чем выявляются изменения в α -2 АР (Cohen et al., 1982). В целом, характер влияния различных АД на α -1 АР зависит, по-видимому, от их химической структуры и не является типичным признаком этих препаратов.

Данные о влиянии АД на характеристики α -2 АР мозга весьма противоречивы. Так, после 12-ти недельного введения ДМИ не выявлено изменений специфического связывания 3H -дигидроэргокриптинна с мембранами коры и подкорковых областей мозга крыс (Bergstrom, Keller, 1979; Nutt, Cowen, 1983) показали, что хроническое воздействие ДМИ не изменяет α -2 АР в коре, но повышает их концентрацию в гипоталамусе крысы с одновременным понижением аффинности. Наконец, имеются данные о повышении концентрации этих рецепторов в коре и лимбических отделах переднего мозга мыши под влиянием ДМИ самого по себе, и в сочетании с яохимбином (Johnson et al., 1982), а также, об увеличении их концентрации в коре мозга крысы под действием ДМИ, ИМИ, хлоримипрамина, нортриптилина, миансерина, иналамида, но не низохсетина (Asakura et al., 1982).

Ингибитор МАО хлоргиллин при хроническом применении значитель-

но понижает концентрацию мест специфического связывания 3H -нохимбина в мозге крыс, причем это изменение предшествует уменьшению активности НА-стимулируемой аденилатциклазы. Полагают, что это свидетельствует о разной скорости десенситизации пре- и постсинаптических (соответственно, α -2- и β -АР (Cohen et al., 1982)). Функциональные исследования чувствительности пресинаптических α -АР также дают неоднозначные результаты. Показано, что хроническое применение ДМИ не изменяет ингибируемое клонидином высвобождение НА и ОГ из срезов коры и гиппокампа мозга крыс (Schöffelmeyer, Mulder, 1982), тогда как применение миансерина увеличивает этот показатель при использовании в качестве объекта синапсом гипоталамуса (Cerrito, Raiteri, 1981). Ингибиторы МАО, в свою очередь, при хроническом применении подавляют ингибируемое клонидином высвобождение НА из срезов мозга (Cohen et al., 1982).

На наш взгляд, некоторые из имеющихся расхождений в экспериментальных данных могут объясняться внутренне противоречивым характером воздействия АД на α -АР. Обладая выраженной, хотя и в различной степени, активностью антагонистов α -АР, при хроническом применении эти вещества могли бы приводить к увеличению концентрации этих рецепторов (см. выше, 1.1 и 4.4). Вместе с тем, многие АД способны подавлять обратный захват или окисление НА, тем самым увеличивая его экстраклеточную концентрацию и способствуя развитию субчувствительности α -АР. Естественно, что в этих условиях влияние конкретного АД на α -1 или α -2 АР будет зависеть от выраженности упомянутых свойств препарата и от пре- или постсинаптической представленности различных подклассов α -АР в данной структуре мозга. Другими словами, из чисто теоретических соображений, влияние различных АД на α -АР вероятнее всего, будет различным. Реальным источником противоречивых результатов при использовании одинаковых АД и структур мозга может быть различие в методе выделения материала. При хроническом применении АД способны накапливаться в мембранах мозга и оставаться в них даже через сутки после последнего введения препарата (Plenge, Mølleger, 1982). Показано также, что ИМИ, способный накапливаться в срезах мозга, не высвобождается из них не только при промывке, но и при K^+ -деполяризации (Langer et al., 1982). Таким образом, использование срезов мозга или недостаточно промытых мембранных препаратов для изучения α -АР после хронического введения животным АД, может приводить к наличию этих препаратов в среде инкубации. При медленной диссоциации АД, они, являясь антагонистами α -АР, способны маскировать часть этих мишеней (см. Weiland, Molinoff, 1981). Возможно, что ингибирующее влияние хронического применения АД на α -АР, как и отсутствие влияния, показанные в ряде исследований, обусловлены именно этой причиной. Несмотря на скудность и противоречивость экспериментальных данных, учитывая упомянутые возможные артефакты, мы можем заключить, что по крайней мере некоторые АД при хроническом приме-

нении способны вызывать гиперчувствительность α -АР, предшествующую, в некоторых случаях, изменениям β -АР.

4.4. Серотониновые рецепторы. Значительная часть АД обладает выраженной активностью серотониновых антагонистов (Ögren et al., 1982; см. также п.п. 4.6), но, помимо этого, многие из них эффективно подавляют обратный захват ОТ нервными окончаниями, т.е., способствуют повышению действующей концентрации ОТ. Как и в случае α -АР, эти свойства АД могут определять в целом противоречивый характер хронического действия этих соединений на серотониновые рецепторы головного мозга. В общем виде это действие может зависеть от конкретных свойств АД, сроков введения препаратов и используемого материала.

Так, при хроническом применении ДМИ уменьшение концентрации мест специфического связывания 3H -ОТ (C_1 -рецепторы) в мембранах коры мозга крысы наблюдается лишь через две недели после начала введения препарата. Уже к четвертой неделе этот эффект исчезает и не возобновляется вплоть до двенадцатой недели опыта (Bergström, Kellar, 1979). Можно предположить, что на первой стадии действия лекарства наблюдается адаптация C_1 -рецепторов к действию ДМИ как антагониста, однако, далее развивается компенсаторное изменение этих рецепторов под влиянием увеличенной концентрации экстраклеточного ОТ. Не исключено, что именно наличие определенной динамики, зависящей от препарата и вида животного, является причиной противоречий в результатах разных авторов (см. Sugrue, 1981; Blackshear, Sanders-Bush, 1982). Все это, однако, не означает, что длительное применение АД в конечном счете не изменяет свойств C_1 -рецепторов. На интересную возможность модуляции этих рецепторов не путем изменения их концентрации, а за счет изменения аффинности, указывают данные Fuxe et al. (1982). Показано, что двухнедельное введение зимелидина, ИМИ и ДМИ приводит к появлению излома в изотерме адсорбции 3H -ОТ в координатах Скэтчарда. Другими словами, хроническое действие указанных соединений приводит к появлению двух различных субпопуляций серотониновых C_1 -рецепторов в коре головного мозга крыс. Первая субпопуляция имеет меньшую плотность, но значительно более высокую аффинность, чем исходная. Вторая субпопуляция, мало отличаясь от исходной по концентрации, имеет меньшую аффинность, чем в контроле. Допуская, что "высокоаффинные" C_1 -рецепторы не сопряжены с аденилатциклазой, авторы предполагают, что их функция заключается в высокоаффинном связывании избыточного ОТ, что должно стабилизировать серотонинергическую передачу в условиях повышенного содержания ОТ в синаптической щели. По данным Segawa et al. (1982) развитие депрессивноподобного состояния у крыс сопровождается увеличением концентрации C_1 -рецепторов в головном мозге. В этих условиях введение ИМИ и ДМИ понижает концентрацию C_1 -рецепторов до контрольного уровня. Одно из предположений, возникающих в этой связи, заключается в том, что АД могут нормализовать содержание C_1 -рецептора лишь в том случае, когда его концентрация превышает нормальную.

Места специфического высокоаффинного связывания 3H -спиперона во фронтальной коре, классифицируемые как серотониновые S_2 -рецепторы, видимо, более явно вовлечены в хроническое действие антидепрессантов. Показано, что amitriptyline, IMI, DMI, nortriptyline, а также, imipramine, fluoxetine и mianserin после двухнедельного применения значительно уменьшают связывание 3H -спиперона с мембранами фронтальной коры и гиппокампа крыс (Rego & Snyder, 1980; Blackhear, Sanders-Vuoh, 1982). В данном случае наблюдается действительно редукция рецепторов, а не влияние оставшегося в мембранах препарата, т.к. нейролептик хлорпромазин, сильный антагонист серотониновых S_2 -рецепторов, при хроническом применении в тех же условиях не изменяет эти мишени. Учитывая, что многие АД также являются сильными антагонистами серотониновых S_2 -рецепторов (за исключением флуоксетина - Wong et al. 1983; см. также рис.6) и сами по себе, при хроническом применении, должны были бы вызвать гиперчувствительность этих рецепторов, можно предположить, что наблюдаемая в действительности субчувствительность S_2 -рецепторов вызывается хронически увеличенной концентрацией ОТ в синаптической щели. Однако, тетрабеназин, повышающий концентрацию экстраклеточного ОТ и вызывающий депрессивноподобное состояние у крыс, увеличивает концентрацию серотониновых S_2 -рецепторов в их фронтальной коре, а хроническое применение хлоримипрамина нормализует этот показатель (Takahashi et al., 1982). Таким образом, представление о решающей роли экстраклеточного серотонина в развитии субчувствительности S_2 -рецепторов, является, по-видимому, упрощением. Так, имеются веские основания предполагать внесинаптическую локализацию S_2 -рецепторов (Blackhear, Sanders-Vuoh, 1982). Помимо этого, термическое разрушение шва, приводящее к одновременному и одинаковому уменьшению содержания ОТ и имипрамина рецепторов в коре, не сказывается на влиянии amitriptyline и DMI на плотность S_2 -рецепторов (Dumbrille-Ross et al., 1982).

Помимо перечисленных АД, субчувствительность S_2 -рецепторов может вызывать хроническое применение тразодона, считающегося селективным блокатором обратного захвата ОТ. Полагают, что в данном случае добавление феноксбензамина, ускоряющее развитие субчувствительности S_2 -рецепторов, может действовать за счет дополнительного подавления обратного захвата ОТ, что и потенцирует действие тразодона (Taylor et al., 1981). Однако, по нашим данным, тразодон обладает также необычно высокой аффинностью к дофаминовым D_2 -рецепторам (см.рис.6). Кроме того, феноксбензамин является весьма неспецифическим агентом, способным подавлять обратный захват НА, а также, необратимо блокировать обратные и дофаминовые рецепторы. Эти данные оставляют много возможностей для иного объяснения результатов Taylor et al. (1981).

В целом, имеющиеся результаты позволяют заключить, что хроническое применение АД способно вызывать субчувствительность серотониновых S_1 и S_2 -рецепторов. Однако, вопрос о механизмах этих изменений, как и об универсальности такого типа модуляции при хроническом действии АД остается открытым.

4.5. Гистаминовые рецепторы. Поскольку многие АД обладают выраженной активностью антагонистов гистаминовых рецепторов, при решении вопроса об их хроническом влиянии на эти мишени и соответствующую аденилатциклазу, решающее значение приобретает использование адекватного материала, лишённого примесей вводимых в организм лекарств. Так, выявляемое подавление гистамин-чувствительной аденилатциклазы срезов коры головного мозга морской свинки при хроническом применении ДМИ, амитриптилина и фенелзина (Rappley et al., 1982), вероятнее всего, является артефактом, обусловленным наличием антидепрессантов в срезах. Показано, что ИМИ, способный накапливаться в срезах мозга, не выделяется из них при инкубации в растворе Рингера даже при K^+ -деполяризации (Langer et al., 1982).

Результаты, полученные при изучении специфического связывания 3H -мепирамина с мембранами, выделёнными из разных областей мозга крысы, представляются нам более адекватными. Показано, (Sivard et al., 1982), что хроническое введение ипринодола, хлормипирамина, ДМИ, номифензина, вызывает увеличение концентрации гистаминовых H_1 -рецепторов в коре, но понижает ее в стриатуме. Это сопровождается разнонаправленными и мозаичными изменениями аффинности данных рецепторов в различных областях мозга. Полагают, что модификация гистаминовых рецепторов при хроническом применении различных АД — но основное звено действия этих лекарств.

4.6. Дофаминовые рецепторы. По данным Tugone et al. (1982), хроническое введение ДМИ и номифензина приводит к уменьшению концентрации мест специфического связывания 3H -дофамина в мозге крысы, что рассматривается как свидетельство десенситизации пресинаптических дофаминовых рецепторов. Места специфического связывания 3H -спиперона (предположительно — постсинаптические дофаминовые рецепторы) при этом не изменяются. Другие авторы обнаруживают десенситизацию пре- и постсинаптических дофаминовых рецепторов в нигростриарной системе при хроническом действии антидепрессантов. Скудность экспериментальных данных не позволяет в настоящее время сделать заключение о характере хронического действия различных АД на дофаминовые рецепторы различных структур головного мозга, однако, косвенные данные позволяют заключить, что в нигростриарной и мезолимбических системах изменения этих рецепторов могут быть разнонаправленными (см. Waldmeier, 1982).

4.7. Ацетилхолиновые рецепторы. Хроническое введение амитриптилина и ИМИ мышам сопровождается развитием толерантности к антимиускариновому действию окситреморина. Вместе с тем, никаких изменений характеристик связывания 3H -хинуклидинбензилата с мембранами мозга не наблюдается (Vohman et al., 1981). В целом, вопрос о характере изменений ацетилхолиновых рецепторов при хроническом воздействии АД остается открытым.

4.8. Опиатные рецепторы. Введение ДМИ крысам в течение 21 дня сопровождается развитием субчувствительности и β -АР, и опиатных рецепторов (3H -налоксон) в коре мозга. В стриатуме и гиппокампе изменений опиатных рецепторов в данных условиях не об-

наружено, что расценивается авторами как свидетельство непрямого воздействия ДМИ на эти мишени (Neizine et al., 1982). Несмотря на наличие многочисленных данных о тесной взаимосвязи опиатной системы с адренергической и серотонинергической системами, значение модуляции опиатных рецепторов при хроническом применении АД пока остается неясным.

4.9. Бензодиазепиновые рецепторы. В наших исследованиях показано (Рожанец и др., 1983; см. также табл.2), что хроническое введение хлоримипрамина, зимелидина и нового потенциального антидепрессанта, производного маклобамида - соединения № 30 увеличивает концентрацию мест специфического связывания 3H -флуитразепама синаптических мембран головного мозга мыши. Помимо этого, хлоримипрамин и соединение № 30 достоверно увеличивают аффинность бензодиазепиновых рецепторов. Функциональная значимость обнаруженных изменений подтверждена в поведенческих тестах на мышах. Исходя из предположения, что повышение концентрации рецепторов обусловлено хроническим дефицитом эндогенного бензодиазепинового лиганда (лигандов), можно предполагать, что отмена АД и нормализация уровня гипотетического лиганда на фоне повышенного содержания рецепторов будет сопровождаться активацией бензодиазепиновой системы. Действительно, в двух классических поведенческих тестах (тест вызванной парной агрессии и коразоловый тест), применяемых при скрининге транквилизаторов, мы обнаружили, что через сутки, а особенно, через двое суток после отмены АД у мышей наблюдается повышенная степень седации.

Таблица 2. Влияние хронического применения антидепрессантов на места специфического связывания 3H -флуитразепама синаптических мембран головного мозга мыши

Измеряемые величины, % от контроля	Вводимые соединения			
	H ₂ O	Хлоримипрамин	Зимелидин	Соединение № 30
K _D	100	81* (60-95)	80 (63-122)	72* (66-89)
B _{max}	100	135* (120-167)	161* (120-214)	152* (113-232)

(*) - $P < 0,05$ по критерию Т Вилкоксона. Величины K_D и B_{max} в контроле составили: в 1 серии опытов - $1,78 \pm 0,29$ нМ и 482 ± 63 фмоль/мг белка ($M \pm m$; n = 2), во второй серии опытов - $2,40 \pm 0,08$ нМ и $1\ 080$ фемтомоль/мг белка соответственно ($M \pm m$, n = 3). В таблице приведены средние относительные величины по результатам 5 опытов.

Как и в случае опиатных рецепторов, терапевтическая значимость обнаруженных изменений бензодиазепиновых рецепторов остается невыясненной. Так как наблюдаемые эффекты свойственны АД различной структуры, можно предполагать, что влияние хронического применения различных АД на бензодиазепиновые рецепторы головного мозга является весьма общим признаком этой группы психотропных средств.

4.10. Имипраминный рецептор. В работах группы Лингера показано, что хроническое применение трициклических АД вызывает уменьшение концентрации имипраминных рецепторов без изменения их аффинности в различных областях мозга крысы и кошки (Krausman et al., 1980; Briley et al., 1982). Результаты, опубликованные группой Косты, несколько противоречивы. С одной стороны, сообщается о снижении концентрации имипраминных рецепторов при хроническом применении ИМИ лишь в гиппокампе и стриатуме, но не в коре головного мозга крысы (Chuang et al., 1982). С другой стороны, сообщается, что хроническое применение ИМИ приводит к уменьшению специфического связывания 3H -имипрамина с мембранами коры. При концентрации метки - 5 нМ (Vagbassia et al., 1983). Поскольку данная концентрация близка к величине K_D специфического связывания 3H -имипрамина, наблюдаемое уменьшение связывания можно расценивать как уменьшение аффинности (увеличение K_D) имипраминного рецептора при хроническом применении ИМИ. Хроническое применение ДМИ также способно уменьшать концентрацию имипраминных рецепторов, выявляемых на мембранах головного мозга крысы; концентрация рецепторов к ДМИ при этом не изменяется (Rasagni et al., 1983). По данным Plenge, Møllerup (1982) хроническое применение ИМИ не изменяет концентрацию имипраминных рецепторов в коре головного мозга крыс. Авторы обнаружили, что мембраны коры головного мозга, полученные сразу после последнего введения АД, содержат заметную примесь вводимого животному препарата, что приводит к закономерному увеличению K_D (см. Weiland, Molinoff, 1981). Через сутки после отмены препарата, когда его содержание в мембранах гомогената снижается, характеристики имипраминного рецептора коры головного мозга становятся неотличимыми от контроля.

Данные о влиянии хронического применения атипичных антидепрессантов на имипраминный рецептор также противоречивы. Иприндол не изменяет концентрации имипраминных рецепторов (Chuang et al., 1982), тогда как миансерин и виллоксазин понижают концентрацию этих мишеней (Rasagni et al., 1983). Зимелидин, по данным Fuxe et al. (1983), наоборот, повышает концентрацию имипраминных рецепторов в головном мозге крысы. Наши данные (Рожанец и др., 1983, см. также табл.3,4) свидетельствуют об увеличении концентрации имипраминных рецепторов в промытых синаптических мембранах головного мозга мыши под влиянием хронического применения хлоримипрамина и зимелидина; препарат соединения № 30 не изменял характеристики связывания 3H -имипрамина. Как и в работе Fuxe et al. (1983), хроническое действие зимелидина сопровождается не

Таблица 3. Влияние хронического применения антидепрессантов на места специфического связывания ^3H -имипрамина синаптических мембран головного мозга мыши

Измеряемые величины, % от контроля	Вводимые соединения			
	H_2O	Хлоримипрамин	Зимелидин	Соединение № 30
K_D	100	107 (58-240)	172* (100-305)	90 (61-146)
V_{max}	100	127* (100-159)	150* (100-251)	107 (61-161)
Количество опытов	10	10	7	7

(*) - $P \leq 0,05$ по критерию Т Вилкоксона. Величины K_D и V_{max} в контроле составили $3,4 - 0,8$ нМ и 930 ± 90 (фмоль/мг) белка соответственно.

Таблица 4. Сравнение действия хронического применения хлоримипрамина на места специфического связывания ^3H -имипрамина синаптических мембран и мембран гомогената головного мозга мыши

Измеряемые величины, % от контроля	Промытые синаптические мембраны		Мембраны гомогената	
	Вводимые соединения			
	H_2O	Хлоримипрамин	H_2O	Хлоримипрамин
K_D	100	172 (77-151)	100	157* (110-212)
V_{max}	100	110 (100-149)	100	73* (58-59)

(*) - $P \leq 0,05$ по критерию Т Вилкоксона, $n = 3$. Величины K_D и V_{max} в контролях составили: синаптические мембраны - $4,3 \pm 0,8$ нМ и 930 ± 260 фмоль/мг белка, мембраны гомогената - $4,25$ нМ и 510 ± 130 фмоль/мг белка соответственно ($M \pm m$).

только увеличением концентрации, но и уменьшением аффинности имипраминового рецептора синаптических мембран. Несоответствие наших данных о действии хлоримипрамина на имипраминовый рецептор с результатами, полученными в группе Лангера и в других лабораториях, на наш взгляд, объясняются различиями в характере использованного материала и в методах его выделения. Традиционный для этих исследователей метод получения мембран головного мозга заключается в разрушении ткани с помощью жесткого воздействия (ножевой гомогенизатор и гомогенизатор типа "политрон") в гипотонической среде (50 мМ трис-НСI или тот же буфер, содержащий изотоническое количество Na^+ и K^+). При этом во фракцию P_2 попадают, кроме синаптических мембран, фрагменты нейрональных, глиальных и ядерных мембран, а также, стенки кровеносных сосудов. Для удаления вводимого лекарства использовали двух-трехкратную промывку мембран. Мы же использовали мембраны, полученные после осмотического шока и пятикратной промывки материала фракции P_2 , содержавшего лишь синаптический материал, миелин и митохондрии. Результаты мы анализировали не только по абсолютным средним значениям, но и - в пределах каждого опыта - по методу парных сравнений в отношении к контролю. При анализе средних абсолютных величин, мы, как и Pienge, Mellegr (1982), не смогли обнаружить достоверных изменений характеристик связывания ^3H -имипрамина.

В целом, приведенные данные представляют собой разнородную картину и не позволяют, на сегодняшний день, определенно судить о характере изменений имипраминового рецептора при хроническом применении различных АД. Очевидно, что дальнейшие исследования должны строиться на основе согласованных методических приемов, исключающих, по возможности, артефакты. Вместе с тем, сравнивая результаты изучения имипраминового, и например, β -АР, нельзя не отметить, что субчувствительность последнего выявлялась различными исследователями на самом разнообразном мембранном материале без серьезных противоречий. Нельзя забывать также принципиально иной характер β -АР и имипраминового рецептора, первый из которых представляет основную мишень действия НА, а второй, по-видимому, лишь регуляторный участок ОТ-транспортирующей системы. По мнению Costa (Vagbassia et al., 1983), в случае имипраминового рецептора уместно говорить лишь о мишени для ко-трансммиттера, для которой, в общем случае, закономерности десенситизации могут быть недействительны. Т.о., одна из возможных причин расхождений в экспериментальных данных о влиянии хронического применения АД на имипраминовый рецептор - объективное отсутствие ясно и закономерно выраженных изменений в этом случае.

5. Заключение. Анализ имеющихся экспериментальных данных с тщательным учетом возможных артефактов позволяет утверждать, что АД различных групп практически не имеют общих мишеней действия на мембранном уровне. Тем не менее, для большинства из них установлено, что вне зависимости от первичных мишеней, непосредственным результатом их действия *in vivo* являются увеличение концентрации экстрацеллюлярного НА и (или) ОТ. Хроническое применение АД,

необходимое для проявления их терапевтического действия, сопровождается глубокими перестройками на мембранном уровне, включающими в себя изменения различных рецепторов головного мозга. В большинстве случаев, хотя и не всегда, эти изменения выражаются в функциональной десенситизации β -АР и серотониновых S_2 -рецепторов, и, по-видимому, в сенситизации α -2 АР. Наличие препаратов, вызывающих такие перестройки при хроническом применении, позволяет заключить, что на мембранном уровне общие, универсальные механизмы действия АД не выявляются.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НОРАДРЕНАЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ: РЕЦЕПТОРНАЯ ДЕСЕНСИТИЗАЦИЯ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙРОПЕРЕДАТЧИКОВ

Дж. Раканьи, И. Мочетти, Н. Брунелло

Известно, что острое применение антидепрессантов (АД) приводит к усилению реакции норадренергической системы на воздействие медиатора. Облегчение НА-ергической передачи проявляется при однократном введении либо трициклических АД, блокирующих обратный захват НА, либо атипичных АД, повышающих доступность НА в зоне синапса посредством иных механизмов (см. Covin, Pasagni, 1982). При хроническом применении АД норадренергическая нейрональная активность угнетается. При хроническом воздействии трициклических и атипичных АД уменьшается реактивность клеток Пуркинью и цингулярных нейронов коры (Opre, et al., 1982) на НА (инофоретическое подведение), уменьшается ритм разрядов НА-ергических нейронов (Svensson, Usdin, 1978). Причем эти нейроны приобретают значительную устойчивость: их активность более не подавляется при дополнительном однократном введении АД или клонидина, который сам по себе подавляет ритм разрядов нейронов LC. Как длительное применение АД разных групп, так и повторные электросудороги, вызывают десенситизацию НА-зависимой аденилатциклазы в различных областях мозга. Обычно это сопровождается уменьшением количества β -АР.

Поведенческие тесты выявляют в этих случаях ослабление подавляющего действия клонидина на исследовательское поведение животных, что также предполагает функциональную субчувствительность норадреналинергической системы (Pasagni et al., 1982). Подтверждение этих поведенческих опытов является обнаруженная электрофизиологическими методами субчувствительность пресинаптических α -2-АР при хроническом применении АД (Svensson, Usdin, 1978). Вся сумма этих данных указывает, что повторное применение АД приводит к таким изменениям норадренергической системы, которые препятствуют проявлению острого эффекта АД. Однако синаптические механизмы, за счет которых длительное применение АД приводит к уменьшению ответов центральных НА-ергических нейронов на эндо- и экзогенные стимулы, остаются невыясненными.

Мы исследовали целый каскад пре- и постсинаптических событий, которые могли быть вовлечены в развитие субчувствительности НА-ергической системы. При этом учитывалась вся сложность норадренергических взаимодействий с другими нейротрансмиттерами, главным образом, с серотонинергической системой. Мы использовали ^3H -имипрамин (^3H -ИМИ), ^3H -дезипрамин (^3H -ДМИ) как пресинаптические биохимические маркеры на серотонин- и норадреналинергические нейроны (Lee, Snyder, 1981; Brunello et al., 1982), соот-

ответственно. Для исследования уровня секретируемого НА мы измеряли концентрацию его метаболита, главного продукта катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ) – норметанефрина (НМН). Изучали также взаимосвязь этих пресинаптических событий с постсинаптическими параметрами НА-ергической системы, такими, как плотность β -АР и активность НА-зависимой аденилатциклазы в коре головного мозга крыс. Учитывая, что НА и ОТ нейроны отличаются по своему развитию в онтогенезе, интересно было также исследовать некоторые параметры этих систем и их способность реагировать на хроническое применение АД в процессе индивидуального развития животного.

1. Синаптические и молекулярные изменения в норадренергической системе коры при хроническом применении антидепрессантов

1.1. Синаптические изменения

Основной метаболит НА – НМН, образуется за счет активности КОМТ. В отличие от МАО, локализованной главным образом внутриклеточно, основная часть КОМТ локализована экстранейронально. В этой связи было сделано допущение, что изучение дезаминированных производных НА может отражать изменения в регуляции синтеза катехоламинов, тогда как количество метилированных продуктов характеризует высвобождение НА. Определение НМН в мозге обычно осуществляется в присутствии ингибиторов МАО, которые, однако, сами изменяют активность НА-ергических нейронов. Поэтому для оценки НМН мы применили методику масс-фрагментометрического анализа.

Острое введение различных АД увеличивает содержание НМН в коре мозга крыс (табл.1). Как виллоксазин и дезипрамин, оказывающие преимущественное угнетение обратного захвата НА, так и мивансерин, блокирующий α -2 пресинаптические тормозные рецепторы, вызывают дозозависимое повышение концентрации НМН. Однако, при хроническом введении дезипрамина или мивансерина уже через 3 дня различия между содержанием НМН у контрольных и опытных животных становятся недостоверными (табл.2). После 15 дней введения уровень НМН достоверно снижается и сохраняется на таком уровне в течение всего периода введения АД (один месяц). Приведенные результаты свидетельствуют о развитии адаптивных изменений НА-ергических нейронов при хроническом применении мивансерина и дезипрамина. Было показано, что снижение уровня НМН, вызываемое клонидином вследствие активации α_2 тормозных ауторецепторов НА-нейронов, значительно ослабляется в ходе длительного введения этих АД (Raspignini et al., 1982). Поведенческие исследования также выявили ослабление угнетающего эффекта клонидина на исследовательскую активность крыс в ходе длительного введения АД. Биохимические и поведенческие данные коррелируют с электрофизиологическими наблюдениями (Svensson, Usdin, 1978) о развитии субчувствительности α -2 АР.

Таблица 1. Содержание норметанефрина (НМН) в коре головного мозга крыс через 1 ч после однократного введения разных доз антидепрессантов

	Доза (мг/кг)	Содержание НМН (пмоль/мг белка)	% увеличе- ния
Контроль	-	0,54 ± 0,04	-
Дезипрамин	10	1,25 ± 0,07*	131
	20	1,80 ± 0,11*	233
	50	2,43 ± 0,39*	350
Миансерин	10	1,75 ± 0,10*	224
	20	2,90 ± 0,18*	437
	50	3,20 ± 0,40	492
Вилоксазин	10	0,73 ± 0,08	35
	25	1,20 ± 0,06*	122
	50	2,46 ± 0,36*	350

* $P < 0,01$ по отношению к контролю.

Таблица 2. Эффект длительного введения дезипрамина (ДМИ, 10 мг/кг) на концентрацию норметанефрина в коре головного мозга крыс

Введение дезипрамина	Содержание норметанефрина (пмоль/мг белка)	
	Контроль	ДМИ
Через 1 час	0,69 ± 0,09	1,41 ± 0,08**
Через 3 дня	0,54 ± 0,10	0,84 ± 0,06*
Через 6 дней	0,68 ± 0,09	0,69 ± 0,06
Через 9 дней	0,79 ± 0,05	0,80 ± 0,04
Через 10 дней	0,66 ± 0,04	0,64 ± 0,09
Через 16 дней	0,62 ± 0,07	0,34 ± 0,01*

(*) - $P < 0,05$; (**) - $P < 0,01$ по отношению к контролю.

1.2. Молекулярные изменения

Ранее было показано, что некоторые АД имеют свои специфические высокоаффинные мишени (места связывания) в различных структурах головного мозга (см. обзор В.В.Рожанца в этом сборнике). Показано, что хроническое применение АД способно изменять, наряду с рецепторами к моноаминам, характеристики мест связывания АД. В связи с этим необходимо исследовать, в какой мере нечувствительность НА-эргических нейронов, развивающаяся при длительном введении АД, связана с десенситизацией специфических мест связывания. Была изучена динамика функционального состояния рецепторных систем и мест связывания в течение периода, необходимого для развития субчувствительности НА-эргической передачи. Наши данные, суммированные в табл.3, позволяют заключить, что у крыс субчувствительность β -АР и соответствующей аденилатциклазы мембран коры развивается уже через 5 дней введения ДМИ, тогда как понижение связывания ^3H -ИМИ происходит только на 9 день.

Таблица 3. Динамика активности норадреналин-чувствительной аденилатциклазы и специфического связывания с β -адрено- и имипраминовыми рецепторами при длительном введении дезипрамина (10 мг/кг)

Продолжительность введения дезипрамина (сутки)	Активность аденилатциклазы (ответ на 10 мкМ изопротеренола-пмоль ^{14}C -АМФ/мг белка/мин)	V_{max} (связывание ^3H -ДНА)	V_{max} (связывание ^3H -ИМИ)
		фмоль/мг белка	
Контроль	20,1 ± 4	161 ± 11	187 ± 12
4	13,2 ± 2*	138 ± 8	210 ± 22
8	4,4 ± 0,8**	127 ± 10*	120 ± 10*
12	4,2 ± 0,7**	117 ± 8*	125 ± 8*
16	3,9 ± 0,05**	113 ± 9*	126 ± 11*

* $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$ - по отношению к контролю.

Примечательно, что в тех же структурах мозга даже 20-дневное введение ДМИ не изменяло характеристик его связывания с ДМИ-рецепторами (местами связывания). Так через 48 ч после последнего введения ДМИ (10 мг/кг в сутки) кинетические параметры специфического связывания ^3H -ДМИ с мембранами коры головного мозга составляли K_d (нМ) $3,39 \pm 11$ (контроль - $3,20 \pm 0,10$), V_{max} (фмоль/мг белка) 155 ± 14 (контроль - 178 ± 19).

Последовательность событий, наблюдаемых в пре- или постсинаптических участках при длительном применении АД, представлена на рис.7. Из этих данных следует, что повышенный уровень НМН, «стража-

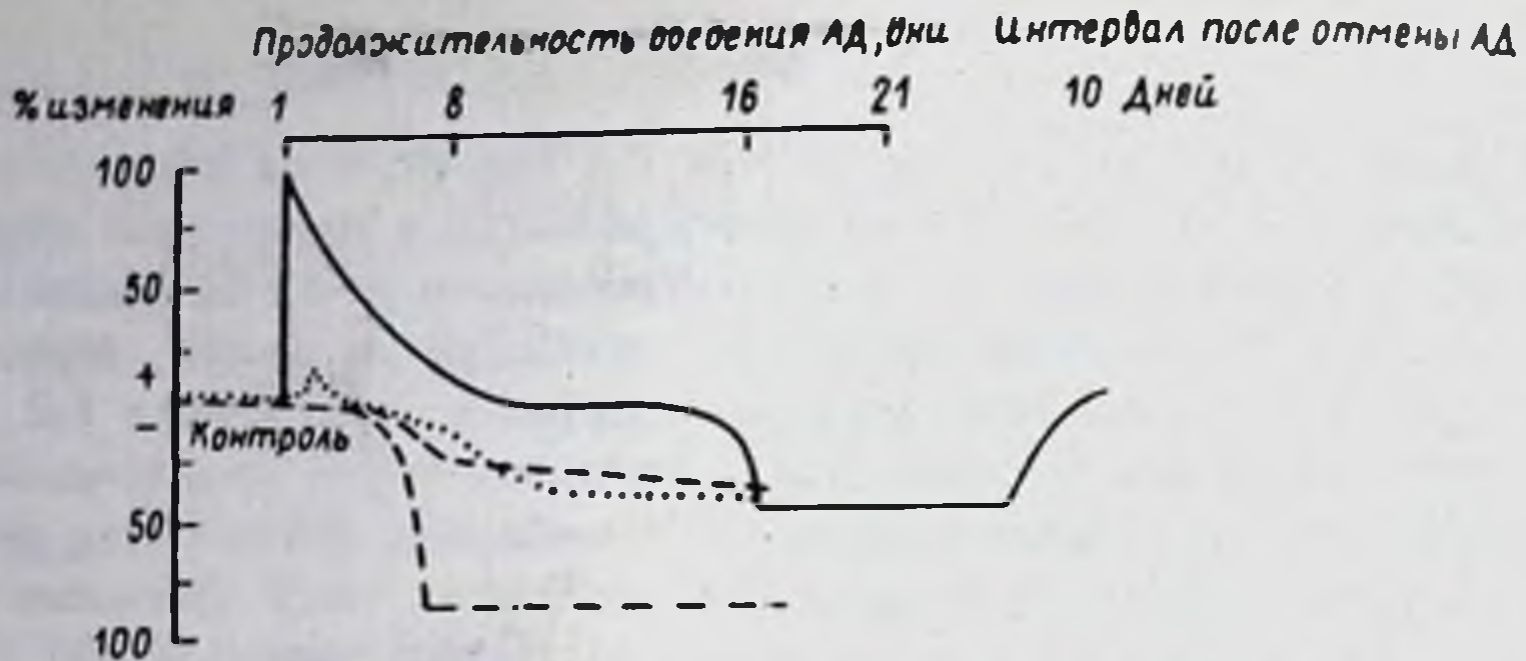


Рис.7. Схема последовательности синаптических событий при остром и хроническом применении ДМИ. По вертикали — процент изменения характеристики, по горизонтали — продолжительность применения ДМИ (дни). — — — концентрация норадреналина; ····· активностъ НА-зависимой аденилатциклазы; — · — · — плотность β -АР; ····· плотность имипрамино-вых рецепторов

юший количество высвобождаемого в синаптическую щель НА, является первичным событием. Видимо повышение концентрации НА вызывает последующую десенситизацию рецепторов. С другой стороны, интересно отметить, что down regulation рецепторов предшествует последующему снижению уровня НМН, наступающему через 15 дней введения АД.

3. Мембранные механизмы в взаимодействии нейротрансмиттеров при индуцированной антидепрессантами десенситизации рецепторов

Интерпретация приведенных фактов с позиции высвобождения (output) НА свидетельствуют, что хроническое введение АД вызывает угнетение функционального состояния церебральных норадренергических нейронов. Острое введение АД посредством различных эффектов приводит, в конечном счете, к увеличению высвобождения НА, что уравнивается далее за счет медленно развивающихся адаптивных механизмов. Вопрос заключается в том, как увязать выраженное подавление функции норадренергической системы с десенситизацией норадренергических рецепторов. Действительно, уменьшение пресинаптической функции соответствующих нейронов должно приводить к увеличению чувствительности или плотности постсинаптических рецепторов. Однако, первоначальное увеличение содержания НА в синаптической щели, видимо, подавляет НА-рецепторы в той степени, которая обеспечивает необходимость меньшего количества НА для дальнейшей десенситизации рецептора. Таким образом, норадренергические нейроны, видимо, способны самостоятельно приспособиваться к пониженному функциональному уровню. Можно предположить различные механизмы. Во-первых, интернализация рецепторов нейрональ-

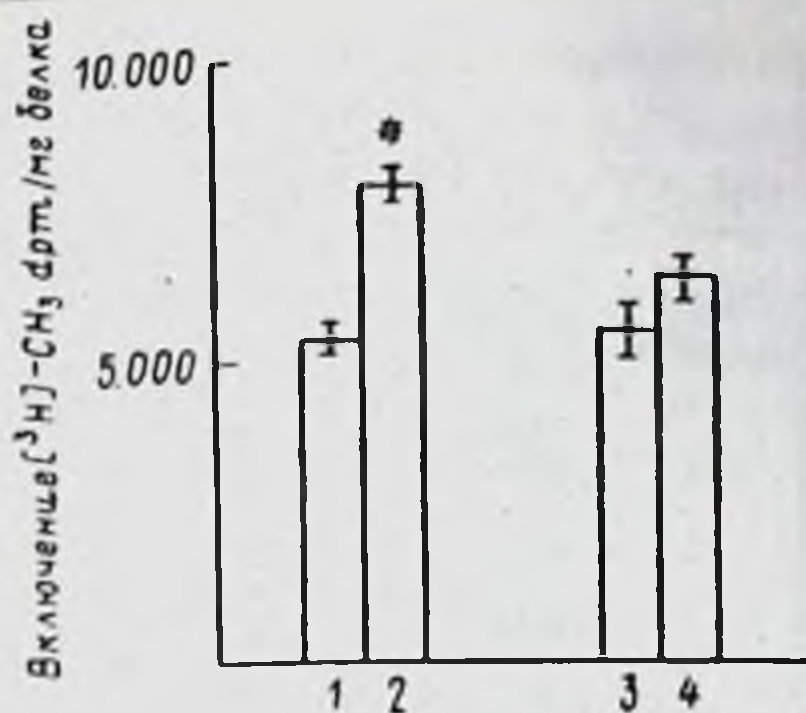


Рис.8. Влияние острого и хронического применения ДМИ на суммарное фосфорилирование в коре головного мозга крыс. $P \leq 0,01$ по отношению к контролю. Каждое значение = $M \pm m$ из 6 определений. В хронических опытах крыс использовали через 48 часов после послед-

него введения АД. 1 - контроль; 2 - ДМИ (однократно за час до опыта), 20 мг/кг; 3 - контроль; 4 - ДМИ (18 дней), 20 мг/кг в день. По вертикали - включение $^3\text{H}-\text{CH}_2$

ной мембраны может изменять уровень синаптических сигналов, необходимый для компенсаторного изменения норадренергической передачи по механизму обратной связи (Chuang et al., 1980). Во-вторых, следует учитывать возможную роль метилирования фосфолипидов клеточной мембраны в переносе воспринятой рецепторами биологической информации, (Higata, Axelrod, 1980). Наши предварительные данные, представленные на рис.8, показывают, что метилирование фосфолипидов мембран коры головного мозга крысы может изменяться при применении АД. Так, однократное введение ДМИ (10 и 20 мг/кг) увеличивает метилирование. Однако, при хроническом применении АД этот эффект исчезает. Поскольку метилирование фосфолипидов влияет на фазовое состояние (текучесть) мембраны, оно способно изменять перенос сигнала от НА к его рецепторам.

Субчувствительность норадренергических нейронов может также указывать на наличие локальной регуляции высвобождения НА другими нейротрансмиттерами. Хорошо известно наличие анатомических и биохимических взаимосвязей между различными моноаминергическими системами в коре головного мозга крысы. Более того, многие данные свидетельствуют, что серотонинергические нейроны могут регулировать высвобождение НА в коре (Szevari et al., 1980). Показана возможность присутствия пресинаптических ОТ рецепторов на НА нервных окончаниях в различных областях мозга (Aghajanian, Wang, 1979). В этой связи мы исследовали изменения чувствительности нейронов коры к НА при угнетении функции серотонинергической системы с помощью 5-7 дезокситриптамина. Животных забивали на 25 день после внутрижелудочкового введения 200 мкг 5,7-ДОТ (контроль) и на 20 день хронического введения ДМИ (10 мг/кг внутривенно, 2 раза в сутки). Ложнооперированным животным вводили внутривенно тот же объем растворителя. Контроль высокоаффинного обратного захвата как индекс денервации у животных, получавших 5,7-ДОТ, выявил резкое угнетение захвата серотонина (20% от контрольных значений), без изменения захвата НА.

Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют, что у жи-

Таблица 4. Изменение концентрации норметанефрина при длительном введении дезипрамина в контроле и у животных с деструкцией серотонинергических терминалей

Воздействие	Норметанефрин (пмоль/мг белка)
Ложнооперированные животные (контроль)	0,68 ± 0,06
Ложнооперированные животные + дезипрамин	0,34 ± 0,03*
Животные, получившие 5,7-ДОТ (контроль)	0,46 ± 0,04*
Животные, получившие 5,7-ДОТ + дезипрамин	0,36 ± 0,03*

* $P < 0,01$ по отношению к ложнооперированным животным.

животных с разрушенными серотонинергическими терминалями (5,7-ДОТ) содержание НМН в коре снижено, по сравнению с контрольными. После хронического введения ДМИ степень этого снижения значительно ослабляется. Интересно, что хроническое применение ДМИ не приводит к уменьшению β -АР у животных, обработанных 5,7-ДОТ (Brunello et al., 1982). Таким образом, функция норадренергической системы коры головного мозга сильно зависит от взаимодействия этой системы с ОТ-содержащими нейронами, что подтверждается и электрофизиологическими исследованиями.

4. Влияние хронического применения антидепрессантов на рецепторную десенситизацию при развитии головного мозга крысы

Поскольку влияние АД на моноаминергическую передачу реализуется с участием различных нейротрансмиттеров, мы изучали действие этих препаратов в условиях, когда функциональные параметры этих систем находятся в развитии. Показано (Rasaglini et al., 1983), что в отличие от взрослых крыс, у новорожденных однократное применение АД не уменьшает спонтанную подвижность. Это может означать, что некоторые биохимические механизмы, участвующие в действии АД, могут не функционировать на определенных стадиях развития головного мозга. Онтогенетические исследования плотности β -АР и имипраминовых рецепторов (рис.9) показывают, что серотонинергические терминали развиваются раньше, чем норадренергические постсинаптические рецепторы. Мы изучили влияние хронического применения ДМИ на пресинаптические и постсинаптические нейрональные механизмы (характеристики имипраминовых рецепторов и β -АР, соответственно). Результаты, представленные на рис.10 и рис.11, показывают, что десенситизация β -АР и имипраминовых рецепторов при применении АД происходит в одинаковой степени и у взрослых и у новорожденных крыс.

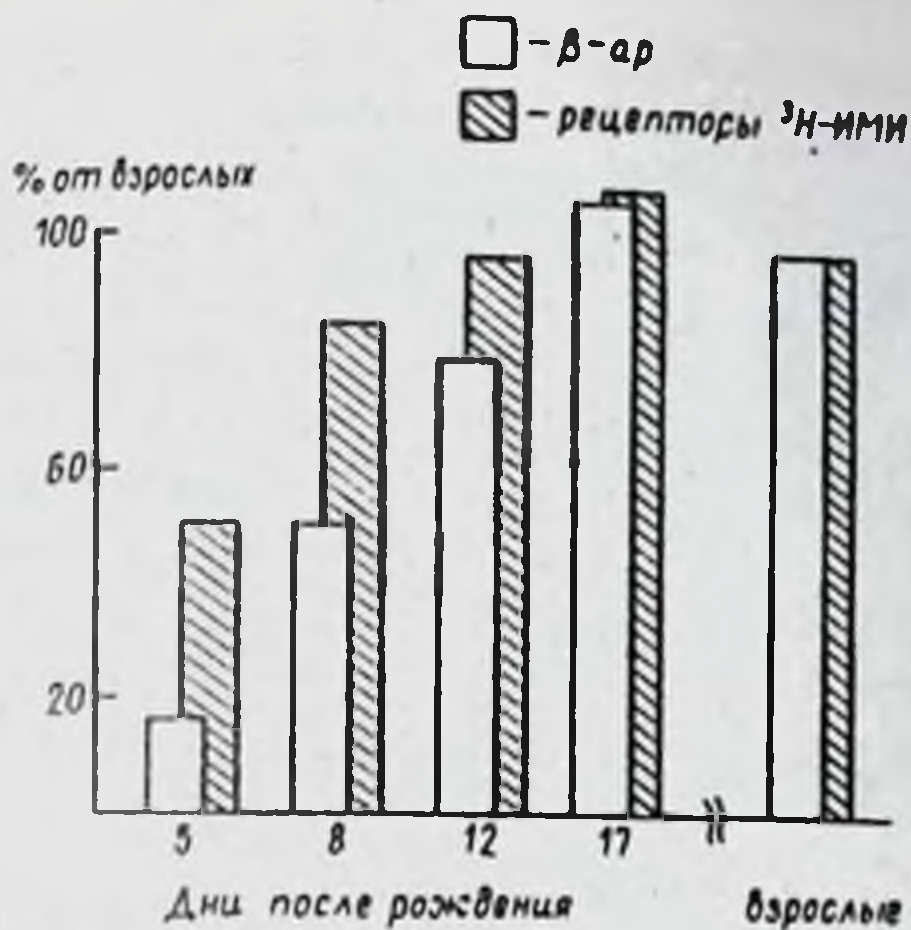


Рис.9. Онтогенетическое развитие β -АР и имипраминовых рецепторов в мозге крысы. Методические детали см. Reisman et al., 1980.

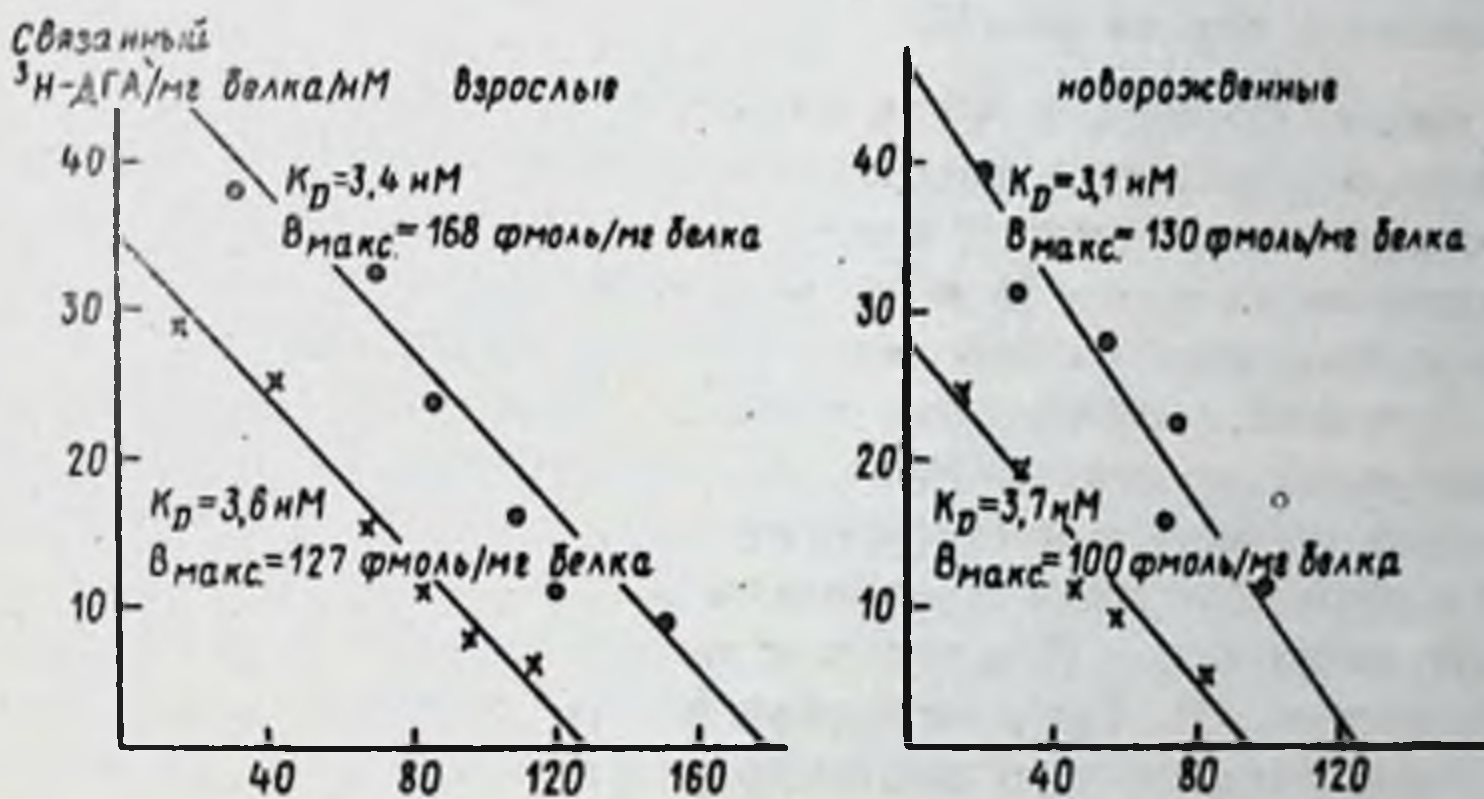


Рис.10. Специфическое связывание ^3H -дигидроальпrenoла с мембранами коры головного мозга взрослых и новорожденных крыс в координатах Скэтчарда. 1 - контроль; 2 - хроническое применение ДМИ (10 мг/кг, 9 дней). Крыс использовали через 48 часов после последнего введения АД

5. Динамика перестройки норадренергических механизмов при длительном применении антидепрессантов

Измерение уровня НМН может служить хорошим биохимическим тестом для изучения изменения синаптической концентрации НА *in vivo*. Этот показатель по-разному изменяется при остром и хроническом применении АД. Острые изменения в содержании НМН относятся больше к кратковременным эффектам АД, таким как изменение подвижности, седации и т.д. С другой стороны, изменения в уровнях НМН *in vivo* после хронического применения АД, по-видимому, относятся более к адаптивным синаптическим перестройкам, происходящим в го-

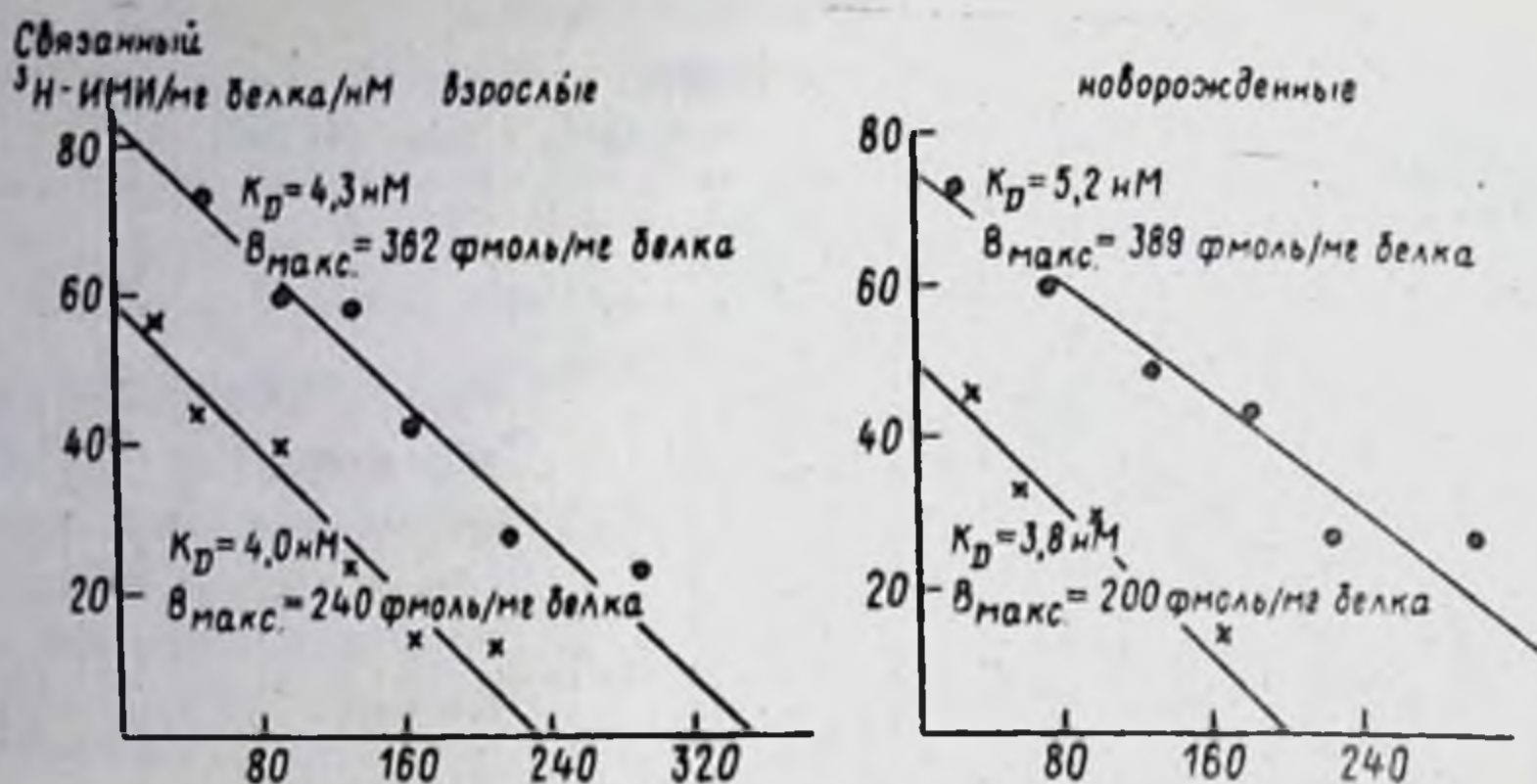


Рис. 11. Специфическое связывание ^3H -ИМИ мембранами коры головного мозга взрослых и новорожденных крыс. Обозначения — как на рис. 10

ловном мозге. Поскольку АД приобретают клиническую эффективность лишь после хронического применения, последние эффекты, видимо, имеют отношение к антидепрессивному действию этих препаратов.

Последовательность (временные параметры) изменений кортикальных норадренергических нейронов выявляет общие механизмы, управляющие функцией всей системы в целом. Увеличение высвобождения НА, выявляемое во уровню НМН, уравнивается адаптивными модификациями на пре- и постсинаптическом уровнях. Так, подавление β -АР и десенситизация НА-зависимой аденилатциклазы зависит от первичной доступности НА, которая увеличивается при кратковременном применении АД. Трициклические АД не способны десенситизировать эту рецепторную систему после разрушения норадренергических нервных окончаний (Japowky et al., 1982) или их блокады пропра-нололом (Wolfe et al., 1978). Однако, увеличение входящего норадренергического сигнала представляет собой, видимо, не единственный механизм, вовлеченный в этот процесс, поскольку хроническое применение АД неизбежно приводит к уменьшению норадренергической передачи.

Пресинаптические рецепторы (места связывания) к ^3H -ДМИ не могут быть вовлечены в хроническое действие АД, поскольку они не изменяются при длительном введении препаратов. Возможным механизмом, участвующим в десенситизации рецепторов к НА, может являться взаимодействие между НА и ОТ-нейронами. Приведенные экспериментальные данные свидетельствуют о тоническом влиянии ОТ на высвобождение НА в коре головного мозга крыс, что подтверждается данными других авторов.

Одним из механизмов, обеспечивающих модуляцию рецепторов, может являться изменение физико-химических свойств синаптических мембран, в частности, за счет метилирования фосфолипидов. Хотя сейчас и неизвестно, являются ли подобные изменения первичным механизмом или сопутствующим явлением, эту возможность следует при-

нимать во внимание. Изменение текучести мембраны, происходящее при метилировании фосфолипидов, может влиять на действие нейромодуляторов, реализуемое как на пре-, так и на постсинаптическом уровнях. Изучение влияния АД на развивающийся мозг выявляет раннее формирование механизмов, отвечающих за десенситизацию β -АР и имипраминовых рецепторов. Приведенные результаты подтверждают значимость этих нейрохимических изменений в поведенческих сдвигах, наблюдаемых при постнатальном хроническом применении антидепрессантов.

Результаты экспериментов, выявляющих уменьшение чувствительности норадренергических пре- и постсинаптических элементов, позволяют допускать, что одним из элементов этиопатогенеза депрессивного состояния является функциональная гиперактивность этих нейрональных систем.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ С КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНОЙ

М. Е. Вартанян, А. Е. Корнеев

Подходы к решению проблемы регуляции взаимодействия физиологических веществ с поверхностными мембранами нейронов, интенсивно разрабатываются в течение ряда лет как на уровне целого мозга – поведенческими методами, так и на уровне нейрональных сетей с помощью электрофизиологических методов. В самое последнее время, благодаря результатам радиолигандных исследований появилась возможность описать механизмы и закономерности, определяющие характер этих взаимодействий.

Факторы, определяющие результат взаимодействия лиганда (т. е. любого вещества, способного специфически связываться с рецепторами на нейрональной мембране) с мембраной клетки можно разделить на три группы: 1) относительно стабильные факторы, связанные с исходными свойствами нейрона, т. е. типом рецепторов к данному лиганду, который присутствует на мембране нейрона; 2) факторы, определяющие состояние этих рецепторов на протяжении относительно длительного периода времени, к числу которых могут быть отнесены возрастные изменения, состояния связанные с различными ритмами, а также адаптивные изменения; 3) факторы быстрого реагирования – это регуляционные воздействия на рецепторы, изменяющие их аффинность, доступность для лиганда или связь рецептора с эффекторным механизмом. Рассмотрим эти факторы более подробно.

1. Факторы, связанные с исходными свойствами нейрона

Для каждого нейромедиатора в настоящее время известно как минимум два типа нейрональных рецепторов, различающихся с одной стороны по фармакологическому эффекту, который можно обнаружить при их взаимодействии с агонистом, а с другой стороны, по фармакологическим свойствам, эффекторному механизму, сопряженному с рецептором и ряду физико-химических свойств (Snyder et al., 1980). Наличие определенного типа рецепторов к данному лиганду на мембране клетки, по-видимому, определяется генетическими факторами. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности появления не свойственных данному типу нейронов рецепторов на поверхностях клеток взрослого организма, за исключением их опухолевого перерождения. Предполагается, что типы рецепторов, существующие на данном нейроне детерминируются генетически. Это подтверждается (хотя и косвенно) тем, что ряд рецепторов имеет строго определенную клеточную и субклеточную локализацию (Langer, 1978). Более прямым подтверждением является существование линий животных, лишенных определенного типа рецепторов. Так, у крыс линии *Fawn-Hooded* с наследственным нарушением механизмов захвата и

дранения серотонина, отсутствуют участки специфического связывания имидамина в мозге и на тромбоцитах (Dumbrille-Rova et al., 1981).

Таким образом, спектр значимых для нейрона сигналов (определяемый присутствием на мембране клетки рецепторов к различным лигандам) и тип ответа на данный сигнал (определяемый типом рецептора к данному лиганду) являются неизменными (инвариантными) параметрами. Вместе с тем, степень выраженности ответа клетки на действие данного лиганда находится под контролем ряда факторов второй и третьей группы, рассматриваемых ниже.

2. Факторы, определяющие состояние рецепторов в течение длительного периода времени

К относительно медленно изменяющимся факторам, влияющим на ответ клетки при действии медиатора, относятся прежде всего возрастные изменения в количественном содержании рецепторов, присущие в различной степени той или иной рецепторной системе. Интересно отметить, что эти изменения могут быть разнонаправленными в различных органах, а возможно, и отделах (структурах) мозга. Так, концентрация β -адренорецепторов в сердце 30 дневных крыс снижалась в два раза на протяжении 10-15 дней, за это же время концентрация β -АР в легких увеличивалась на 70% (Baker, Pitha, 1982). Содержание серотониновых рецепторов в коре мозга человека с возрастом снижается (Shih, Young, 1978).

Весьма интересны циклические изменения концентраций ряда нейрональных рецепторов. Суточные колебания концентрации обнаружены для мест специфического связывания имидамина (Wirz-Justice et al., 1983) мест специфического связывания спироперидола в стриатуме, а также для α -АР, β -АР, опиатных и мускариновых никотиновых рецепторов (Naber et al., 1982). Изменения в концентрации рецепторов не являются следствием смены дня и ночи, так как их можно зарегистрировать у животных, содержащихся в полной темноте. Вместе с тем, увеличение продолжительности светового периода отражается в снижении уровня специфического связывания спироперидола в стриатуме (Naber et al., 1982). Амплитуда колебаний концентраций рецепторов достигает 40-50% от минимального уровня. Максимальные значения для α -АР, β -АР, опиатных рецепторов, в коре мозга и мест специфического связывания спироперидола в стриатуме приходятся у крысы на ночное время суток. Для мускариновых ацетилхолиновых рецепторов отмечено два максимума концентрации мест связывания, соответствующие в переднем мозге крысы 10 часам утра и 2 часам ночи, при световом периоде с 7 до 19 ч (Naber et al., 1982). Суточные ритмы концентраций нейрональных рецепторов не одинаковы в различных отделах мозга. Так, при исследовании колебаний в концентрации мест связывания имидамина в мозге крысы (Wirz-Justice et al., 1983), обнаружили в супраоптической ядре максимум концентрации (135% от минимального уровня) в 5 ч утра; в хвостатом ядре и медиальной преоптической зоне пик концентрации наступал несколько раньше; в коре мозга можно было вы-

вить два максимума концентрации мест связывания имипрамина - в начале темного и светлого периода суток, а в гиппокампе и септальном отделе достоверных изменений концентрации не выявлено. Не всем классам рецепторов присущи достоверные суточные колебания в концентрации. Например, изменение концентрации мест связывания бензодиазепинов в целом мозге крысы не превышало в течение суток 10%, что однако не исключает возможности существования колебаний их концентрации в отдельных структурах.

Суточные колебания в концентрациях нейрональных рецепторов чувствительны к лекарственной терапии. Так, при хроническом введении имипрамина крысам происходит уменьшение (в 2 раза) и сдвиг (на четыре часа вперед) положения максимума концентрации мест специфического связывания спироперидола в стриатуме (Naber et al., 1982). Хроническое введение крысам флюфеназина также приводит к выраженным сдвигам в суточных ритмах α - и β -адренорецепторов, опиатных и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов в переднем мозге. Изменения в суточных ритмах концентраций ряда нейрональных рецепторов были обнаружены на фоне хронического введения лития и хлоргидрата (Naber et al., 1982). Трудно переоценить возможный вклад этого феномена в фармакологические эффекты психотропных средств. Вместе с тем данные о влиянии хронического введения лекарственных веществ на суточные ритмы нейрональных рецепторов необходимо учитывать и при рассмотрении следующего пути регуляции ответа нейронов на действие медиаторов или психотропных средств: индукции нейрональных рецепторов.

Индукция рецепторов или изменения (достаточно продолжительные) в концентрации рецепторов при хроническом введении лекарственных агентов может быть, с одной стороны, причиной толерантности или сверхчувствительности и лекарственной зависимости, а с другой - может быть связана с механизмом терапевтического действия данного агента. Как правило, продолжительное введение антагониста данного рецептора вызывает увеличение концентрации мест связывания доступных для лиганда. Например, при хроническом введении галоперидола отмечено значительное (30-50%) увеличение концентрации мест специфического связывания спироперидола в стриатуме крысы (Pert et al., 1978). Интересно отметить, что этот эффект не проявляется при одновременном введении животным лития. Аналогичным образом, хроническое введение крысам налоксона приводит к возрастанию концентрации опиатных рецепторов, выявляемых с помощью ³H-эторфина (Schulz et al., 1979). С другой стороны, продолжительное введение агонистов или ингибиторов обратного захвата и распада медиатора, как правило, приводит к снижению концентрации мест связывания, доступных для лиганда. Так, хроническое введение антидепрессантов - ингибиторов обратного захвата серотонина или норадреналина приводит к снижению концентрации серотониновых или адреналиновых рецепторов соответственно (Stolz et al., 1983). Индукционный эффект достаточно специфичен, так как концентрация мускариновых рецепторов при этом не меняется (Maggi et al., 1980). Хроническое введение паргиллина также приводит к снижению содержа-

ния β -АР (Taylor et al., 1981). Наряду с рассмотренными выше, описаны индукционные эффекты, не укладывающиеся в схему: агонист - снижение, антагонист - увеличение. Например, при хроническом введении морфина (Pugli et al., 1978) обнаружили увеличение концентрации мест специфического связывания ^3H -дигидроксиморфина и снижение концентрации мест специфического связывания ^3H -спиро-перидола в стриатуме.

Молекулярными механизмами, лежащими в основе изменений в концентрации рецепторов, происходящих при фармакологической индукции и в ходе циклических колебаний могут быть: изменения в скорости их синтеза или распада, а также появление скрытых (ранее недоступных для лиганда) рецепторов или переход активных рецепторов в скрытую форму. Скорость синтеза новых рецепторов изучалась для β -АР в сердце и легких крысы (Baker, Pitha, 1982). Авторы показали, что образование новых рецепторов (после необратимой блокады большей части существовавших рецепторов) у молодых животных идет в два-три раза быстрее, чем у старых. Концентрация β -АР в сердце 30-ти дневных крыс после необратимой блокады 80% пула рецепторов достигает контрольного уровня (20 фмоль/мг белка) за 8 дней, скорость синтеза рецептора при этом составила 1,5 - 2 фмоль/мг белка в сутки. В легких 30-ти дневных крыс, после необратимой блокады 9% пула β -АР их концентрация достигает контрольного уровня (450 фмоль/мг белка) за 30 дней, скорость синтеза рецепторов при этом составляет 10-13 фмоль/мг белка в сутки (Pitha et al., 1982). Таким образом увеличение концентрации рецепторов при индукционных взаимодействиях может быть обеспечено за счет синтеза новых рецепторов. Одновременно из рассмотренных данных следует, что скорость развития индукционного ответа, в случае если он связан с синтезом новых рецепторов, должна зависеть от возраста животного и от органа-мишени, а при исследовании мозга, вероятно, от отдела мозга. Следует отметить, что описаны значительно более высокие скорости синтеза рецепторов. Так, после необратимой блокады 80% адренорецепторов в культуре легочной ткани человека, их концентрация возвращалась к исходной за 25-30 часов (Fsavces et al., 1980), на основании чего можно предположить, что синтез рецепторов может играть существенную роль и в суточных циклических изменениях их концентрации.

Скорость распада рецепторов также может быть достаточно велика. После остановки синтеза белка циклогексимидом, содержание рецепторов к пролактину в культуре молочной железы кролика снижается на 60% в течение шести часов. Возвращение к исходному уровню после удаления циклогексимиды происходило через 18-24 ч (Djiane et al., 1982). Эти данные подтверждают, что распад рецепторов может быть одним из механизмов, участвующих в индукционных и циклических изменениях их концентрации. Другим возможным механизмом циклических и индукционных изменений в концентрациях рецепторов может быть переход рецепторов из доступного для лиганда состояния в недоступное. Так, β -АР в эритроцитах лягушки при связывании с агонистом способны переходить из мембраны клетки во

внутриклеточное пространство – интернализироваться, что делает их недоступными для связывания с медиатором. Концентрация рецепторов на мембране при этом снижается (Совта, 1980). Известно также, что многие рецепторы к пептидным гормонам при взаимодействии с лигандом образуют, благодаря латеральной диффузии, скопления (кластеры) на клеточной мембране, которые в дальнейшем поступают внутрь клетки (Карлан, 1981). Возможно, что интернализация рецепторов, наряду с передачей сигнала внутрь клетки является также пусковым этапом в их деградации.

Другие, известные в настоящее время механизмы, приводящие к переходу рецептора из доступного в недоступное для лиганда состояние и наоборот, являются механизмами быстрого реагирования и осуществляются на уровне рецепторных комплексов.

3. Факторы "быстрого реагирования" – регуляторные воздействия на рецепторы, изменяющие их аффинность, доступность для лиганда или связь рецептора с эффекторным механизмом

В соответствии с классической схемой рецептор состоит из участка связывания лиганда (собственно рецептора) и эффекторного механизма, в качестве которого может быть ионный канал, переносчик или фермент. Очевидно, что в рамках такой схемы регуляция механизмов передачи информации через рецептор окажется невозможной. Однако известно, что способность нейрона реагировать на лиганд может быть регулируема уже на уровне модификации свойств рецепторов. Регуляция рецепторной активности является относительно быстро реагирующим механизмом и может зависеть от следующих трех основных процессов: а) изменения доступности рецептора для лиганда; б) изменения аффинности рецептора; в) изменения эффективности сопряжения рецептора с эффектором.

Наиболее хорошо исследованным механизмом регуляции сопряжения рецептора с эффектором является обратимая диссоциация комплекса рецептор-аденилат циклаза, находящаяся под контролем ряда внутриклеточных факторов (Ткачук, 1983). Одним из таких факторов является конкуренция различных классов рецепторов за доступ к аденилатциклазе. Это выражается, в частности, в том, что активация аденилатциклазы при максимальной "занятости" всех классов рецепторов, присутствующих в мембране клетки, всегда значительно меньше, чем сумма активностей аденилатциклазы при действии насыщающих концентраций каждого агониста взятого в отдельности. Необходимо отметить, что характер связи рецептора с аденилатциклазой может быть различным для разных классов рецепторов и, возможно, для одного класса рецепторов в разных органах, – от свободно диссоциирующего комплекса, например α -адренорецептора, до стабильного, не диссоциирующего комплекса, как аденозиновые рецепторы (Wollert, 1980).

Как уже было отмечено, β -адренорецепторы в эритроцитах лягушки при связывании с агонистом диссоциируют из комплекса с аденилатциклазой и ГТФ-белком и интернализируются, т.е. переходят

во внутриклеточное пространство. При этом аденилатциклаза и ГТФ-белок остаются на мембране (Covata, 1980). Процесс интернализации является энерго- и температурозависимым и непосредственно связан с реализацией фармакологического эффекта, так как блокируется при предварительной обработке ткани антагонистом - пропранололом.

Одним из наиболее изученных, является калмодулин-зависимый механизм регуляции сопряжения рецептора с аденилатциклазой. Связывание агониста с рецептором запускает аденилатциклазу, возрастание концентрации цАМФ приводит к активации цАМФ зависимых протеинкиназ, одна из которых специфически фосфорилирует калмодулин-связывающий белок, входящий в рецепторный комплекс. Фосфорилирование резко снижает сродство последнего к калмодулину, который получает возможность диссоциировать из рецепторного комплекса внутрь клетки. Удаление калмодулина из комплекса разобщает рецептор и аденилатциклазу (Covata, 1980). Таким образом, концентрация цАМФ в клетке является параметром, от которого зависит (опосредованно через калмодулин) сопряжение рецептора с аденилатциклазой. Аналогичным образом, опосредованно через ГТФ-связывающий белок, концентрация ГТФ в клетке также регулирует сопряжение рецептора с аденилатциклазой (Ткачук, 1983).

Рассмотренные механизмы быстрой регуляции эффективности рецепторных входов клетки осуществляются на уровне макромолекулярных рецепторных комплексов. Существование таких комплексов и некоторые их свойства, описанные в последнее время, позволяет предположить, что роль постсинаптических рецепторов заключается не только в приеме информации и передаче ее внутрь клетки, но и, в известной степени, в ее переработке. Так, в случае калмодулин-зависимого сопрягающего механизма, увеличение концентрации цАМФ в клетке нарушает сопряжение между рецептором и аденилатциклазой - т.е. имеет место обратная отрицательная связь между концентрацией цАМФ и эффективностью сопряжения. Этот механизм можно рассматривать как простейшую систему переработки информации, направленную на предотвращение перегрузки.

Примером аналогичного механизма, в котором происходит переработка информации, поступающей по нескольким независимым входным каналам, является ГАМК-бензодиазепин рецепторный комплекс, содержащий места специфического связывания для нескольких лигандов, каждый из которых оказывает влияние на выработку ответа, т.е. активацию эффекторного механизма. В данном случае эффектором является хлорный ионный канал (возможно имеются и другие эффекторные механизмы), который открывается при связывании медиатора (ГАМК) или его агониста с ГАМК-рецептором. Однако в состав комплекса входит ряд регуляторных субъединиц, выявленных благодаря специфическим лигандам, которые регулируют доступность ГАМК-рецептора для лиганда, его аффинность и степень активации хлорного канала (Olsen, 1981; Minipeman, 1982). Связывание бензодиазепина с комплексом вызывает повышение аффинности ГАМК-рецептора и (благодаря этому, или через независимый механизм) увеличение частоты открывания хлорного канала при действии ГАМК. Далее, в состав комплекса вхо-

дит так называемый пикротоксин-барбитуратный рецептор, активация которого снотворными барбитуратами приводит к открыванию заблокированных ГАМК-рецепторов и, благодаря этому или независимо происходит увеличение продолжительности пребывания хлорного канала в открытом состоянии (Olson, 1981). В состав комплекса входит также участок связывания пиразолопиридинов, действие которых увеличивает число доступных для лиганда ГАМК-рецепторов. Наконец, в комплексе могут присутствовать и другие участки связывания (например, для авермектина В, стероидного конвульсанта Р 5864 и стрихнина). Эти участки связывания расположены, возможно, на одной или близких субъединицах, так как обнаружены в глициновом рецепторном комплексе (Graham et al., 1982). По данным Costa (1980) в комплексе присутствует еще одна регуляторная система ГАМК-модулин зависимая, которая также регулирует доступность мест связывания ГАМК. Модулятором в данном случае является полипептид с молекулярным весом 16500 (названный ГАМК-модулином), присоединение которого к ГАМК-бензодиазепин рецепторному комплексу блокирует участки связывания ГАМК. Кроме влияния на ГАМК-рецептор и хлорный канал, рассмотренные субъединицы взаимодействуют также между собой, влияя на аффинность и доступность для лиганда. Следует отметить, что некоторые из рассмотренных регуляторных компонентов комплекса возможно идентичны друг другу, или белкам, образующим хлорный канал. Так, существуют данные об идентичности пикротоксин-барбитуратного рецептора и субъединицы, связывающей пиразолопиридины (Olson, 1981). Таким образом, ГАМК-бензодиазепин рецепторный комплекс получает информацию по нескольким независимым входам, причем эта информация не поступает внутрь клетки, а используется на месте - для управления хлорным ионным каналом. Непосредственный доступ к открыванию канала имеют участки связывания ГАМК. Все остальные участки связывания являются, по-видимому, модуляторными. Аналогичным образом устроен, вероятно, глициновый рецептор.

Можно было бы возразить, что все рассмотренные выше модуляторы являются фармакологическими веществами, в отсутствие которых ГАМК-бензодиазепин рецепторный комплекс работает только как рецептор - эффекторная система (переработки информации не происходит). Однако, в настоящее время описано более 10 эндогенных соединений способных взаимодействовать с бензодиазепиновым рецептором, обнаружен эндогенный пептид, являющийся ингибитором пикротоксин-барбитуратного рецептора (Olson, 1981) и эндогенное соединение, ингибирующее специфическое связывание стрихнина (Graham et al., 1982). В качестве примера модуляторной системы с хорошо известным эндогенным модулятором можно привести регуляцию колестиноквином аффинности и доступности дофаминных D₂ рецепторов (Agnati et al., 1983). Интересно отметить, что модуляторная система может действовать одновременно на пре- и постсинаптическом уровне. Так, имипрамин ГТФ зависимым образом переводит постсинаптические серотониновые С₁ рецепторы в высокоаффинное состояние, делая их неспособными активировать аденилатциклазу (Fillion,

Fillion, 1981). Одновременно, имипрамин является ингибитором обратного захвата серотонина в пресинапсе. Кроме того, обнаружено эндогенное вещество, способное ингибировать специфическое связывание ³H-имипрамина (Barbaccia et al., 1983). Таким образом, имипраминовая модуляция охватывает как пре-, так и постсинаптические этапы серотонинергической передачи.

В настоящей работе были рассмотрены три вида факторов, определяющих то, каким образом клетка будет реагировать на приходящую информацию (в виде соединений к которым имеются мембранные рецепторы). Можно отметить, что первая группа факторов, наследственные, определяют исходно существующие на клетке типы рецепторов и пределы их возможных изменений. Эти факторы могут быть связаны с формированием индивидуальных особенностей в реакции клеток, и, в конечном счете, всего организма. Вторая группа факторов, управляющих относительно медленно происходящими изменениями в количестве и свойствах рецепторов, может быть связана с запечатлением и хранением информации, т.е. с обучением и памятью. Наконец, третья группа факторов – быстро реагирующие, возможно играет роль в формировании текущих поведенческих реакций организма.

ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕИНГИБИРУЮЩИХ МАО АНТИДЕПРЕССАНТОВ

И.В. Комиссаров, А.Т. Долженко, И.И. Абрамец

Терапевтическое действие антидепрессантов складывается из тимоаналептического, психоэнергизирующего и транквилизирующего эффектов, степень выраженности которых у разных антидепрессантов колеблется в широких пределах. Тимоаналептические свойства определяют эффективность антидепрессантов как средств для лечения психических депрессий. Первоначальная точка зрения на природу тимоаналептического действия трициклических и других неингибирующих МАО антидепрессантов (АД) сводилась к идее усиления функции аминергических (адрен- и серотонинергических) сигналов мозга, поскольку было показано, что АД усиливают влияние норадреналина (НА) и 5-окситриптамина (серотонина, ОТ) на чувствительные к ним клетки и ингибируют нейрональный захват этих моноаминов, повышая концентрацию НА и ОТ в соответствующих синапсах. В последнее время появились факты, позволяющие предполагать, что усиление функции НА- и ОТ-ергических сигналов лежит в основе депрессий, а АД при их длительном применении (7-20 дней) подавляют избыточную функциональную активность аминергических сигналов (Sulzer et al., 1978) уменьшая количество аминергических рецепторов в синаптических мембранах нервных клеток. Определяющим является уменьшение числа β -адренергических рецепторов (β -АР), поскольку найдено, что специфические ингибиторы захвата НА, в том числе антидепрессанты (Creese, Sibley, 1981), при хроническом введении обезьянам (Sulzer et al., 1978) или крысам (Mishra et al., 1980) понижают чувствительность сопряженной с β -АР аденилатциклазы мозга к НА, а специфические блокаторы захвата ОТ таким действием не обладают. Соответственно длительное (7-11 дней) применение имипрамина (30 мг/кг ежедневно) уменьшает реакцию клеток Пуркинье на микроионофоретическую аппликацию НА (Siggins, Schultz, 1979). Несмотря на известную противоречивость, имеющиеся данные свидетельствуют, что вызываемое хроническим применением АД уменьшение числа β -АР и рецепторов ОТ, а также вторично развивающееся увеличение числа α -2-АР, в мембранах нейронов возникает в результате первоначально создаваемой антидепрессантами избыточной концентрации моноаминов в соответствующих синапсах (Mishra et al., 1980; Creese, Sibley, 1981). С этой точки зрения, общим пусковым механизмом действия АД является присущее им аминопотенцирующее влияние.

1. Аминопотенцирующие свойства антидепрессантов

Эти свойства АД выявляются как на мышечных, так и нервных клетках (табл. 1 и 2). Феноменологически они проявляются усилением эффектов моноаминов. Характерная особенность аминопотенци-

Таблица 1. Потенцирование антидепрессантами и кокаином эффектов норадrenalина в опытах на семявыносящем протоке крыс

Вещества (моль/л)	Изменения (средняя \pm доверит. интервал при $P = 0,05$)		
	средства (pD_2)	максимального эффекта (E_{max})	наклона (n)
Норадrenalин	$5,9 \pm 0,05$	1	$0,80 \pm 0,02$
- " - на фоне имипрамина (10^{-9})	$6,1 \pm 0,1$	$1,25 \pm 0,20$	$1,90 \pm 0,50$
амитриптилина (10^{-9})	$6,0 \pm 0,35$	$1,20 \pm 0,17$	$1,25 \pm 0,35$
новерила (10^{-9})	$6,15 \pm 0,25$	$1,35 \pm 0,20$	$1,30 \pm 0,45$
азафена (10^{-9})	$5,7 \pm 0,25$	$1,36 \pm 0,12$	$0,90 \pm 0,17$
азафенн (10^{-5})	$6,05 \pm 0,15$	$1,05 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,10$
кокаинн (10^{-9})	$6,0 \pm 0,05$	$1,50 \pm 0,40$	$1,14 \pm 0,40$
кокаинн (10^{-5})	$6,7 \pm 0,5$	$1,58 \pm 0,37$	$1,07 \pm 0,30$

рующего действия АД состоит в том, что кривые концентрация-эффект моноаминов в присутствии АД не столько сдвигаются влево по шкале концентраций, сколько демонстрируют увеличение максимума эффектов моноаминов и увеличение наклона кривых (табл. 1). Если адренопотенцирующий эффект кокаина и азафена, судя по сдвигу возрастает с повышением их концентрации (табл. 1), то имипрамин, амитриптилин и новерил при концентрациях порядка 10^{-6} - 10^{-5} М некокурентно противодействуют эффектам НА. В присутствии кокаина и азафена наклон кривых концентрация-эффект НА увеличивается на 25-40%, но в присутствии новерила, амитриптилина и имипрамина возрастает на 55-100%. Это значит, что содержание аминопотенцирующего эффекта у разных АД различного или (и) аминопотенцирующий эффект АД многокомпонентен.

2. Постсинаптический компонент аминопотенцирующего действия антидепрессантов

Этот эффект выявляется в условиях, когда пресинаптическое влияние АД не может реализоваться. Сосуды плаценты, лишённые адренергической иннервации, представляются удобным объектом для исследования аминопотенцирующего действия, не связанного с влиянием АД на нейрональный захват моноаминов. В опытах с перфузией сосудов плаценты человека показано, что имипрамин (10^{-9} М) увеличивает максимальные сосудосуживающие эффекты НА и ОТ. Аналогич-

ные результаты получены на изолированных отрезках брюшной аорты крыс и семявыносящих протоках, предварительно денервированных методом Шибата и Хаттори. Полнота денервации контролировалась по отсутствию реакции на тирамин (10^{-3} М). На обоих объектах имипрамин, новерил (10^{-9} М) и азафен (10^{-5} М) несколько сдвигали кривую концентрация-эффект НА и ОТ влево по шкале концентраций и значительно увеличивали максимум эффектов биоаминов. На денервированных семявыносящих протоках, дополнительно подвергнутых воздействию дезоксикортикостерона (10^{-5} М; 30 мин) с целью выключения экстранейронального захвата, найдено, что в присутствии имипрамина и новерила кривые концентрация-эффект НА сдвигаются влево в большей степени, чем кривые, полученные на нативных или денервированных протоках. Однако, в условиях выключения нейронального и экстранейронального захвата прирост максимального эффекта НА такой же, какой АД вызывают на нативных или только денервированных протоках (Долженко, 1976, а, б). АД усиливают ответы одиночных нейронов на ионофоретическую аппликацию НА или ОТ. Эти опыты, однако, не позволяют утверждать, что аминопотенцирующие эффекты АД имеют пост-, а не пресинаптическую, природу. Более прямое доказательство постсинаптической локализации действия АД получено нами при регистрации электротонических потенциалов в передних корешках изолированного спинного мозга крыс, в котором межнейронная передача подавлялась путем помещения мозга в солевой раствор с повышенной концентрацией Mg^{2+} (10 мМ) и сниженной Ca^{2+} (0,4 мМ). Суперфузия мозга в этих условиях раствором, содержащим НА или ОТ, вызывает деполяризацию мотонейронов, которая существенно возрастает в присутствии АД (табл. 2).

Таблица 2. Потенцирование прямого деполяризующего влияния медиаторов на мотонейроны (МН) и первичные афференты (ПА) изолированного спинного мозга крыс в результате прямого влияния АД на нервные клетки

Антидепрессант (0,1 мкМ)	Клетка	Прирост величины деполяризации (% от контроля при воздействии)			
		норадреналин (10 мкМ)	серотонин (12,5 мкМ)	L-глутамат (0,5 мМ)	ГАМК (0,3 мМ)
Имипрамин	МН	34,4 ± 12,3	51,3 ± 14,2	23,5 ± 7,2	
	ПА				76,2 ± 19,3
Амитриптилин	МН	48,5 ± 14,5	(-15,3 ± 4,1)*	38,2 ± 10,1	
	ПА				21,2 ± 6,0
Нортриптилин	МН	38,4 ± 11,8	(-34,7 ± 11,6)*	27,3 ± 7,6	
	ПА				12,7 ± 3,8
Илриндол	МН	0	(-33,3 ± 10,3)*	0	

* Противовоздействие эффектам серотонина

Таблица 3. Влияние антидепрессантов на поляризацию мотонейронов изолированного спинного мозга крыс, суперфузируемого солевыми растворами разного ионного состава

Антидепрессант и его концентрация (моль/л)	Деполаризация, мкВ ($\bar{x} \pm \bar{v}_x \cdot t$ при $P = 0,05$)					
	контроль	без натрия	без хлоридов	+Ca ²⁺	+K ⁺	-K ⁺
	1	2	3	4	5	6
Нортриптилин						
1 · 10 ⁻⁷	53 ± 12	57 ± 11	55 ± 12	40 ± 10	<10	77 ± 15
1 · 10 ⁻⁵	71 ± 14	70 ± 13	68 ± 13	54 ± 11	23 ± 5	105 ± 21
Амитриптилин						
1 · 10 ⁻⁷	41 ± 12	42 ± 10	39 ± 9	30 ± 8	<10	60 ± 13
1 · 10 ⁻⁵	59 ± 14	63 ± 13	55 ± 12	40 ± 11	22 ± 4	92 ± 17
Имипрамин						
1 · 10 ⁻⁷	32 ± 9	33 ± 8	30 ± 8	21 ± 7	0	45 ± 10
1 · 10 ⁻⁵	51 ± 12	54 ± 11	47 ± 10	42 ± 10	0	68 ± 13

Примечание, 1) Раствор следующего состава (мм/л): NaCl - 108, KCl - 1, KH₂PO₄ - 1,25, MgSO₄ - 10, CaCl₂ - 0,4, NaHCO₃ - 20, глюкоза - 10; 2) хлорид натрия замещен эквивалентным количеством холин-хлорида; 3) хлорид натрия замещен эквивалентным количеством сульфата натрия; 4) концентрация Ca²⁺ - 1 мМ; 5) концентрация K⁺ - 10 мМ; 6) концентрация K⁺ - 0,2 мМ.

О механизме постсинаптического аминопотенцирующего действия АД известно мало. Взаимодействие НА с α-АР гладких мышц семявыносящего протока является кооперативным процессом (индекс Хилла - 1,45). В присутствии имипрамина кооперативность сохраняется (индекс Хилла - 1,40). Вместе с тем, имипрамин и новерил препятствуют развитию десенситизации гладких мышц к НА и ОТ (Долженко, 1973). Совокупность этих фактов позволяет предполагать, что постсинаптический аминопотенцирующий эффект АД реализуется не столько на уровне рецепторов, сколько на уровне хемовозбудимой мембраны клеток. Действительно, в концентрации, оказывающей постсинаптическое адренопотенцирующее влияние на мотонейроны (табл. 2), имипрамин оказывает на них прямое деполаризирующее влияние (рис. 12). По деполаризирующей активности АД образует ряд: нортриптилин > амитриптилин > имипрамин (табл. 3); трипидол такой активностью не обладает. Деполаризирующий эффект имипрамина не изменяется при замещении в растворе, используемом для суперфузии спинного мозга, ионов Na⁺ на холин, ионов Cl⁻ на SO₄⁻. Он несколько возрастает при повышении концентрации Ca²⁺ до

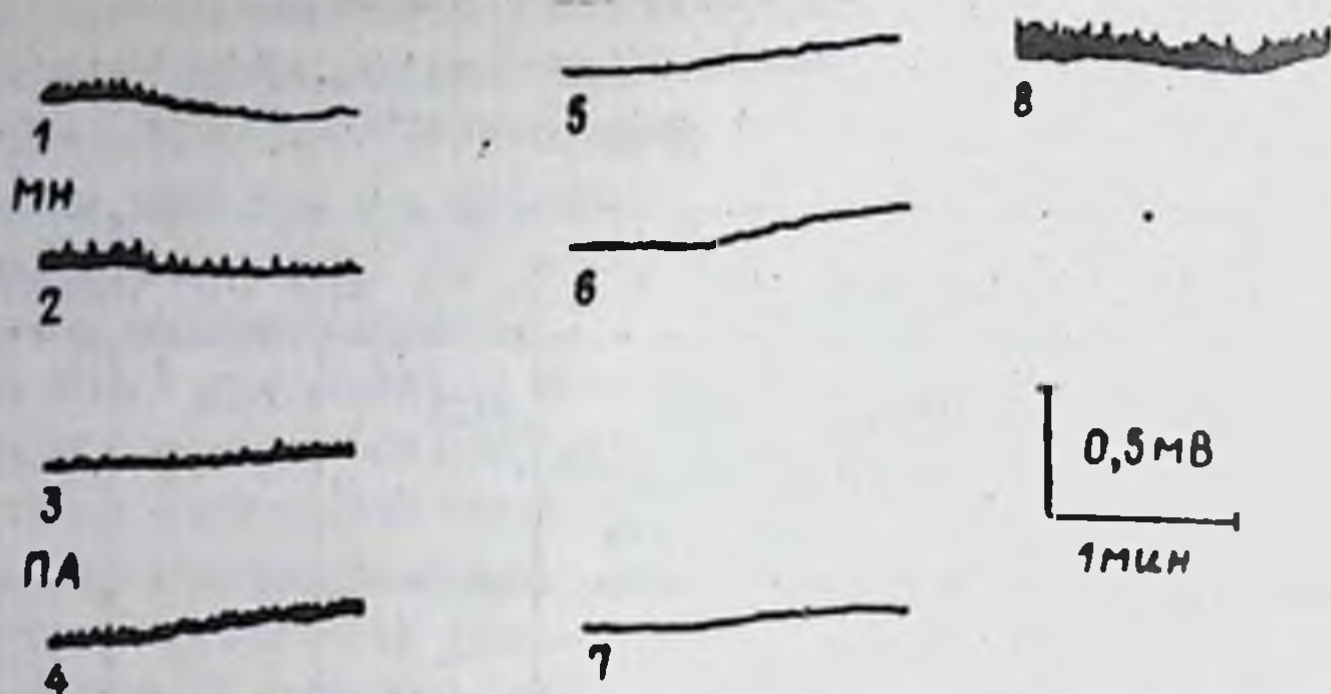


Рис. 12. Влияние ИМИ на поляризацию мотонейронов и первичных афферентов изолированного спинного мозга крыс. Регистрация электротонических потенциалов в вентральных (МН) или дорзальных (ПА) корешках при суперфузии мозга солевым раствором, содержащим ИМИ в концентрациях 10^{-7} М (1, 3, 5, 8) или 10^{-5} М (2, 4, 6, 7) в обычном солевом растворе (1-4, 8) и в присутствии 10^{-7} М стрихнина (8); в солевом растворе с увеличенной концентрацией Mg^{2+} и сниженным содержанием Ca^{2+} (5-7). Вертикальная калибровка - 1 мВ; горизонтальная - 1 мин.

1 мМ, но катастрофически уменьшается при повышении концентрации K^+ до 10 мМ и, напротив, резко возрастает при снижении содержания K^+ с 2,25 до 0,2 мМ (табл. 3). Следовательно, вызываемая АД деполяризация мотонейронов K^+ -зависима и, по-видимому, обусловлена блокадой каналов медленного выходящего калиевого тока, который определяет уровень поляризации мембран нейронов и длительность потенциала действия (Магура и соавт., 1972). Обладая такого рода мембранным действием, АД потенцируют деполяризующие эффекты не только моноаминов, но также деполяризующее влияние L-глутамата на мотонейроны и ГАМК - на первичные афференты (табл. 2). Иприндол, лишенный прямого деполяризующего влияния на мотонейроны, не потенцирует эффектов биоаминов и L-глутамата,

3. Пресинаптический механизм аминопотенцирующего действия антидепрессантов

Для трициклических АД пресинаптический механизм аминопотенцирующего действия был установлен в прямых экспериментах, которыми показано, что АД ингибируют захват 3H -НА окончаниями аксонов НА-ергических нейронов, а также нейрональный захват 3H -ОТ в ткань мозга. С появлением таких "атипичных" антидепрессантов, как иприндол и мianserin, оказалось, что способность блокировать нейрональный захват моноаминов не является непременным атрибутом механизма аминопотенцирующего действия АД (Ross et al., 1971). Обнаружилось однако, что многие атипичные АД, например мianserin, могут усиливать импульсное высвобождение НА терминалями аксонов (Nauhaon, Maitre, 1977).

Таблица 4. Влияние антидепрессантов на захват и импульсное высвобождение ^3H -нордреналина, ^3H -серотонина и ^3H -дофаминна срезами мозга крыс

Вещество	Концентрация (в М), усиливающая высвобождение радиоактивной метки в 2 раза ($\text{EC}_{50} \pm \text{S}\bar{x} \cdot t$)			Концентрация (в М), ингибирующая захват биоаминов на 50% ($\text{IC}_{50} \pm \text{S}\bar{x} \cdot t$)		
	^{14}C -НА	^3H -ОТ	^3H -ДА	^{14}C -НА	^3H -ОТ	^3H -ДА
	Импрамин	$2,6 \pm 1,1 \cdot 10^{-7}$	$4,9 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$3,7 \pm 0,3 \cdot 10^{-6}$	$2,0 \pm 0,3 \cdot 10^{-7}$	$4,4 \pm 0,8 \cdot 10^{-7}$
Дезимипрамин	$4,8 \pm 1,6 \cdot 10^{-7}$	$3,0 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$5,6 \pm 0,4 \cdot 10^{-6}$	$2,1 \pm 0,1 \cdot 10^{-7}$	$2,9 \pm 0,8 \cdot 10^{-6}$	$4,0 \pm 0,8 \cdot 10^{-6}$
Хлоримипрамин	$6,1 \pm 0,1 \cdot 10^{-7}$	$5,6 \pm 0,4 \cdot 10^{-7}$	$3,1 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$4,7 \pm 0,3 \cdot 10^{-7}$	$3,2 \pm 0,3 \cdot 10^{-7}$	$3,7 \pm 0,3 \cdot 10^{-7}$
Амитриптилин	$2,4 \pm 0,5 \cdot 10^{-7}$	$2,2 \pm 0,7 \cdot 10^{-7}$	$4,2 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$5,6 \pm 0,6 \cdot 10^{-7}$	$4,5 \pm 0,9 \cdot 10^{-6}$	$2,4 \pm 0,4 \cdot 10^{-6}$
Нортриптилин	$5,2 \pm 0,8 \cdot 10^{-7}$	$2,8 \pm 0,3 \cdot 10^{-6}$	$5,4 \pm 0,6 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \pm 0,2 \cdot 10^{-7}$	$3,7 \pm 1,0 \cdot 10^{-6}$	$2,6 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$
Иприндол	$5,9 \pm 2,2 \cdot 10^{-7}$	$3,2 \pm 0,4 \cdot 10^{-6}$	$3,6 \pm 0,8 \cdot 10^{-6}$	$4,0 \pm 0,9 \cdot 10^{-5}$	$2,7 \pm 0,5 \cdot 10^{-4}$	$5,7 \pm 1,3 \cdot 10^{-5}$
Новерил	$5,7 \pm 3,0 \cdot 10^{-7}$	$5,2 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$5,2 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$7,3 \pm 0,6 \cdot 10^{-6}$	$5,1 \pm 0,7 \cdot 10^{-5}$	$2,6 \pm 0,7 \cdot 10^{-5}$
Пиразидол	$4,5 \pm 1,6 \cdot 10^{-6}$	$3,4 \pm 1,2 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \pm 0,6 \cdot 10^{-6}$	$6,7 \pm 1,6 \cdot 10^{-6}$	$7,9 \pm 1,1 \cdot 10^{-6}$	$4,3 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$
Lu5-003	$5,1 \pm 0,6 \cdot 10^{-6}$	$5,2 \pm 0,5 \cdot 10^{-7}$	$3,4 \pm 0,5 \cdot 10^{-7}$	$5,5 \pm 2,2 \cdot 10^{-6}$	$4,4 \pm 0,8 \cdot 10^{-7}$	$2,9 \pm 0,4 \cdot 10^{-6}$
Lu3-010	$3,4 \pm 1,5 \cdot 10^{-6}$	$5,6 \pm 0,4 \cdot 10^{-7}$	$4,4 \pm 0,4 \cdot 10^{-7}$	$4,3 \pm 2,3 \cdot 10^{-6}$	$4,7 \pm 0,5 \cdot 10^{-7}$	$6,1 \pm 0,7 \cdot 10^{-6}$
Гарман	$3,2 \pm 0,4 \cdot 10^{-7}$	$5,2 \pm 0,4 \cdot 10^{-7}$	$5,3 \pm 0,5 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \pm 0,5 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \pm 0,8 \cdot 10^{-6}$	$2,8 \pm 0,5 \cdot 10^{-5}$
Тиролдберин	$3,8 \pm 1,3 \cdot 10^{-7}$	$1,6 \pm 0,2 \cdot 10^{-7}$	$3,2 \pm 0,8 \cdot 10^{-7}$	$3,1 \pm 2,2 \cdot 10^{-5}$	$4,5 \pm 1,2 \cdot 10^{-5}$	$5,6 \pm 2,4 \cdot 10^{-5}$
Меланостатин	$3,2 \pm 0,2 \cdot 10^{-7}$	$3,5 \pm 1,1 \cdot 10^{-7}$	$2,0 \pm 0,5 \cdot 10^{-7}$	$4,6 \pm 1,8 \cdot 10^{-5}$	$5,6 \pm 1,4 \cdot 10^{-5}$	$7,9 \pm 1,1 \cdot 10^{-5}$

*) Влияние антидепрессантов на высвобождение и захват НА и ОТ изучено в срезах коры мозга; высвобождение и захват ДА изучены в срезах полосатого тела мозга крыс

Таким образом, пресинаптический механизм аминопотенцирующего действия АД имеет двойственную природу. Он может включать и торможение нейронального захвата моноаминов и (или) усиление импульсного их высвобождения. Хотя всем исследованным нами соединениям (табл. 4), присущи оба компонента пресинаптического действия, степень выраженности их разная. Анализ таблицы показывает, что иприндол, новерил, гарман, тиролиберин и меланостатин составляют группу соединений, которые слабо влияют на захват всех трех моноаминов: НА, ОТ и ДА. Имипрамин и хлоримипрамин оказывают, напротив, выраженное влияние на их захват. С другой стороны, хлоримипрамин, амитриптилин, гарман, а особенно тиролиберин и меланостатин, сильнее других усиливают высвобождение моноаминов. Особое место занимает пиразидол, который оказывает весьма умеренное влияние как на нейрональный захват, так и на высвобождение биовминов. Очевидно, что два компонента пресинаптического действия АД осуществляются независимо, поскольку степень влияния соединений разного химического строения (табл. 4) на высвобождение моноаминов и на нейрональный захват тех же моноаминов не коррелирует. Для тринадцати соединений, представленных в табл. 4, коэффициент корреляции (рангов) между влиянием на захват и высвобождение НА составляет 0,05; для серотонина $r = 0,17$. Столь слабая корреляция между влиянием этих веществ на нейрональный захват моноаминов и их импульсное высвобождение предполагает, что два наблюдаемых пресинаптических эффекта имеют разное происхождение.

Усиление под влиянием миансерина высвобождения 3H -НА обусловлено его способностью блокировать $\alpha-2$ АР терминалей аксонов НА-ергических нейронов мозга (Baumann, Maitre, 1977; Schoemaker et al., 1981). Такая блокада устраняет аутоингибирующее влияние НА, выделившегося в синаптическую щель под влиянием нервных импульсов, на процесс импульсного высвобождения медиатора и, естественно, сопровождается усилением его высвобождения. Многим классическим и "атипичным" АД и ряду других соединений, по-видимому, свойственно такое действие. Выполненные в нашей лаборатории исследования (С.Е. Сердюк) показывают, что имипрамин, гарман и некоторые его производные, напр. 3-метилгарман, устраняют угнетающее влияние клонидина - известного стимулятора пресинаптических $\alpha-2$ АР - на вызванные трансмуральной стимуляцией сокращения семявыносящего протока крыс. В определенном диапазоне концентраций эти АД конкурентно противодействуют тормозному влиянию клонидина, т.е. являются конкурентными блокаторами пресинаптических $\alpha-2$ АР в норадренергических синапсах протока. Их активность как антагонистов клонидина характеризуется величинами RA_2 , составляющими для имипрамина $7,9 \pm 0,07$, для метилгармана и гармана - $7,10 \pm 0,06$ и $6,9 \pm 0,04$, соответственно. Это сопоставимо с активностью йохимбина, блокирующего пресинаптические $\alpha-2$ АР в электрически стимулируемой полоске легочной артерии кролика в концентрациях $3 \cdot 10^{-8}$ - 10^{-6} М (Starke et al., 1981).

Однако блокада пресинаптических $\alpha-2$ АР не является общим для АД механизмом, обеспечивающим усиление импульсного высвобождения

дения биоаминов. Во-первых, не все вещества, проявляющие антидепрессивную активность в поведенческих тестах, способны блокировать пресинаптические $\alpha=2$ АР. Во-вторых, $\alpha=2$ адреноблокирующая активность выявляется у АД в довольно узком диапазоне концентраций. Так, для имипрамина он составляет $3 \cdot 10^{-9} - 1 \cdot 10^{-8}$ М, для метилгармана - $1 \cdot 10^{-7} - 3 \cdot 10^{-6}$ М. Наконец, в отношении соединений полипептидной структуры, обладающих свойствами АД (тиролиберин, меланостатин) не получено данных, свидетельствующих о их влиянии на адренергические или серотониновые рецепторы.

Хорошо известно, что степень импульсного высвобождения медиаторов зависит от уровня мембранного потенциала (МП) терминали аксона и определяется амплитудой и длительностью потенциала действия (ПД), возникающего в терминали под влиянием приходящего импульса. Условия, увеличивающие амплитуду или продолжительность ПД терминали, увеличивают поток входящих в аксон ионов Ca^{2+} и усиливают импульсное высвобождение медиатора. Экспериментальные доказательства возможности такого механизма действия АД на импульсное высвобождение медиаторов были получены в опытах на изолированном спинном мозге крыс при регистрации ортодромных потенциалов в вентральных корешках, вызванных электрическим раздражением дорзальных корешков тех же сегментов. Об амплитуде и продолжительности пресинаптических ПД судили по амплитуде и продолжительности ортодромных разрядов мотонейронов. Найдено, что амплитуда ортодромных моносинаптических потенциалов мотонейронов под влиянием исследованных антидепрессантов (исключая иприндол) не возрастает, а снижается. Снижая амплитуду потенциала, нортриптилин, амитриптилин и имипрамин, однако, существенно его удлиняют (рис. 13). Поскольку увеличение длительности моносинаптических ортодромно вызванных разрядов мотонейронов может иметь и постсинаптическую природу, исследовали влияние АД на антидромные разряды мотонейронов, имея в виду, что изменения продолжительности последних имеют исключительно постсинаптическое происхождение. Оказалось, что АД, например имипрамин, существенно не изменяют ни амплитуды, ни продолжительности антидромных разрядов мотонейронов. Таким образом, наблюдаемое под влиянием АД увеличение продолжительности ортодромных ПД мотонейронов может быть отнесено к влиянию на пресинапс.

Весьма вероятно, что АД как блокаторы калиевых каналов (см. раздел 2) уменьшают МП терминалей аксонов и снижают тем самым амплитуду генерируемого терминалью ПД, но с другой стороны, затрудняя реполяризацию терминали, они удлиняют ПД. О прямом деполаризующем влиянии АД на терминали аксонов свидетельствует способность АД деполаризовать терминали первичных афферентов (рис. 12) даже в условиях, когда изолированный спинной мозг су- перфузируется солевым раствором, содержащим избыток Mg^{2+} и пониженную концентрацию Ca^{2+} , т.е. при исключении межнейронной передачи в сигналах мозга. Существенно заметить, что вызываемое антидепрессантами уменьшение МП терминалей аксонов моноамнергических нейронов может иметь отношение и к другому компоненту пре-

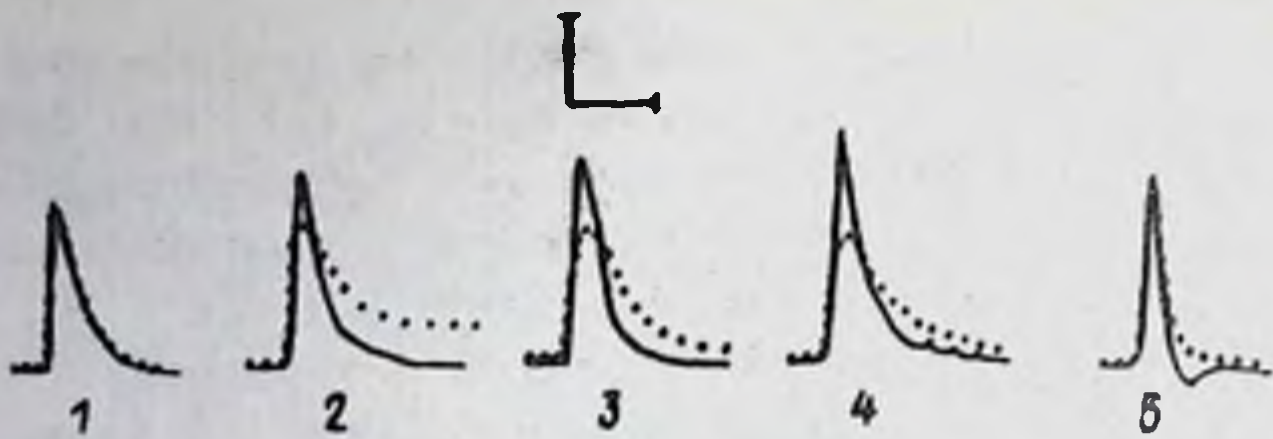


Рис. 13. Влияние АД на орто- и антидромные вызванные потенциалы мотонейронов изолированного спинного мозга крыс. Потенциалы 1-4 регистрировались в вентральном корешке при раздражении дорзального корешка того же сегмента. Потенциал 5 регистрировался в вентральном корешке при раздражении того же корешка. Сплошные линии - в отсутствие, пунктирные - в присутствии иприндола (1), нортриптилина (2), амитриптилина (3), ИМИ (4,5) в концентрациях 10^{-7} М. Вертикальная калибровка - 1 мВ, горизонтальная - 100 мс.

синаптического действия АД, именно к их способности тормозить нейрональный захват биоаминов. Активный транспорт биоаминов синапсомы, как известно, требует наличия в среде АТФ и высокого (много более единицы) соотношения $[Na^+]_i/[K^+]_i$ и. Это, а также ингибирующее влияние убаина на захват моноаминов, предполагает участие в процессах захвата мембранной Na^+, K^+ -АТФ-азы. Вместе с тем, по крайней мере отчасти, процесс нейронального захвата моноаминов может зависеть от уровня МП терминалей аксонов, поскольку вызываемая ионами K^+ деполяризация синапсом существенно снижает активное поглощение ОТ и НА. Тем не менее, отсутствие сколько-нибудь тесной корреляции между влиянием АД на импульсное высвобождение и нейрональный захват моноаминов (см. выше) показывает, что уровень МП терминалей аксонов аминергических нейронов не является фактором, определяющим тормозное влияние АД на процессы нейронального захвата моноаминов.

4. Тормозные интернейроны, как возможный объект первичного действия антидепрессантов

Обсуждая пресинаптические механизмы действия антидепрессантов, следует обратить внимание на то обстоятельство, что некоторые их эффекты, которые расцениваются как пресинаптические, в действительности не являются топографически пресинаптическими, но относятся к влиянию АД на интернейроны. Такое заключение основано на следующих наблюдениях.

Если изолированный спинной мозг крыс суперфузируется солевым раствором обычного состава и межнейронная передача в синапсах сохранена, имипрамин вызывает гиперполяризацию мотонейронов. В наибольшей степени она выражена при концентрации 10^{-7} М. Вызывая гиперполяризацию мотонейронов, имипрамин одновременно уменьшает их спонтанную активность (рис. 12).

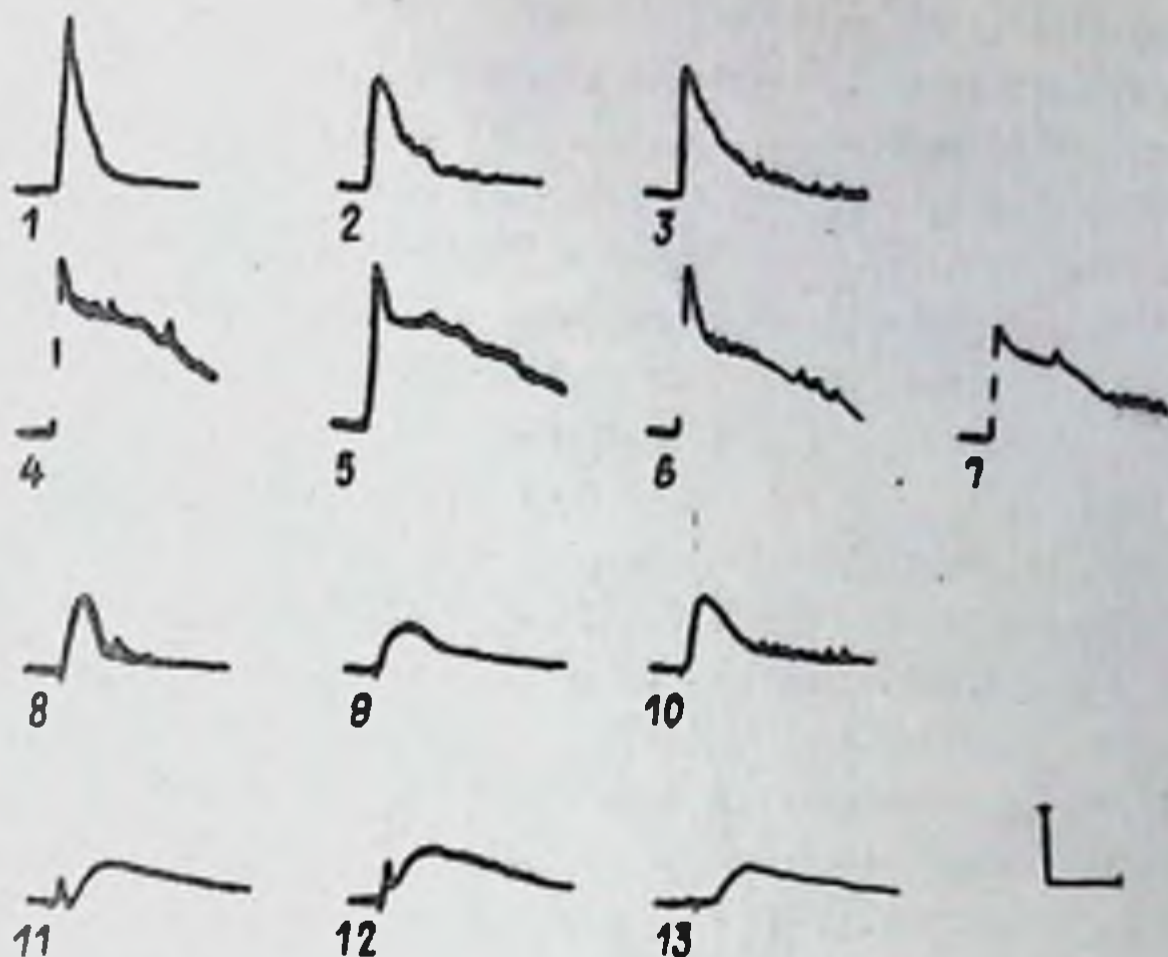


Рис. 14. Влияние ИМИ на вызванные потенциалы вентральных и дорзальных корешков изолированного спинного мозга крыс. Вызванные ортодромные моносинаптические потенциалы вентрального корешка: исходный (1), в присутствии ИМИ в концентрациях 10^{-7} М (2) и 10^{-5} М (3); в присутствии 10^{-7} М стрихнина (4), стрихнина и ИМИ в концентрациях 10^{-7} М (5); в присутствии 10^{-7} М пикротоксина (6), пикротоксина и ИМИ в концентрациях 10^{-7} М (7). Вызванные ортодромные полисинаптические потенциалы вентрального корешка: исходный (8), в присутствии ИМИ в концентрациях 10^{-7} М (9) и 10^{-5} М (10).

Потенциалы дорзального корешка, вызванные электрической стимуляцией дорзального корешка соседнего сегмента: исходный (11), в присутствии ИМИ в концентрации 10^{-7} М (12) или 10^{-5} М (13). Калибровка как на рис. 13.

В концентрации 10^{-7} М имипрамин существенно угнетает моно- и полисинаптические потенциалы вентрального корешка, вызываемые стимуляцией соответственно того же или соседнего сегмента (рис. 14). Угнетающее влияние имипрамина на моносинаптические разряды мотонейронов не выявляется в присутствии стрихнина (10^{-7} М), хотя пикротоксин мало изменяет этот эффект имипрамина. Вызываемая имипрамином гиперполяризация мотонейронов также резко уменьшается в присутствии той же концентрации стрихнина (рис. 12). Стрихнин известен как конвульсант, эффективно подавляющий прямое и обратное торможение активности мотонейронов, которое обусловлено глицинергическими тормозными интернейронами, в частности клетками Реншоу. Можно думать поэтому, что вызываемая имипрамином гиперполяризация мотонейронов спинного мозга и угнетение моно- и полисинаптических вызванных потенциалов вентральных корешков обусловлены повышением под влиянием имипрамина функции глицинергических интернейронов, осуществляющих тормозный контроль мотонейронов. Это представление подтверждается тем, что подавление функции интернейронов путем суперфузии изолированного мозга солевым раст-

вором с повышенным содержанием Mg^{2+} и пониженным Ca^{2+} , устраняет гиперполяризующее влияние имидамина на мотонейроны; в этих условиях имидамин вызывает прямую их деполяризацию. Именно этим можно объяснить, почему в больших концентрациях (10^{-5} М) имидамин слабее гиперполяризует мотонейроны (рис. 12) и угнетает моно- и полисинаптические вызванные потенциалы вентральных корешков (рис. 14), чем в малых концентрациях (10^{-7} М).

Имидамин деполяризует дорзальные корешки спинного мозга. Этот эффект сильнее выражен при суперфузии мозга солевым раствором обычного состава (рис. 12). В малых концентрациях (10^{-7} М) имидамин усиливает также потенциал дорзального корешка (ПДК), обусловленный электрической стимуляцией дорзального корешка соседнего сегмента. Известно, что ПДК генерируется в результате активности ГАМК-ергических интернейронов, вызывающих деполяризацию терминалей первичных афферентов. Способность имидамина усиливать ПДК свидетельствует о повышении имидамином функции этих ГАМК-ергических интернейронов. Другие исследованные АД, кроме иприндола, оказывают такое же влияние на уровень поляризации мотонейронов и первичных афферентов, хотя и проявляют разную активность: имидамин > амитриптилин > нортриптилин. Иприндол, существенно не изменяя поляризации мотонейронов и амплитуды вызванных разрядов мотонейронов, оказывает прямое деполяризующее влияние на первичные афференты и несколько увеличивает амплитуду ПДК.

Вызываемое трициклическими АД торможение активности мотонейронов не является неожиданным феноменом. Подобные эффекты наблюдались на других уровнях ЦНС. Известно, что АД угнетает спонтанную активность нейронов синего пятна, ядер шва среднего мозга (Aghajanian, Wang, 1978), клеток Пуркинье мозжечка (Bloom, 1978), нейронов шингулярной коры (Olpe, et al., 1982). Эти эффекты обычно расцениваются как следствие усиления антидепрессантами НА – или ОТ-ергических влияний, обеспечивающих пресинаптическое торможение нейронов, участвующих в активации, например, клеток синего пятна или ядер шва (McMillan et al., 1980). В изолированном спинном мозге, где моноаминергические тормозные влияния исключены, вызываемое антидепрессантами угнетение мотонейронов не может быть связано с этим механизмом. С другой стороны, функция мотонейронов спинного мозга, кортикальных нейронов, клеток Пуркинье мозжечка, нейронов ядер шва и синего пятна контролируется глицин- и ГАМК-ергическими тормозными клетками. Активация последних антидепрессантами, судя по результатам описанных выше экспериментов, может быть общим механизмом тормозного влияния АД на нервные клетки разных уровней ЦНС. Косвенным подтверждением такой интерпретации служат данные, свидетельствующие о наличии у многих АД транквилизирующей бензодиазепиноподобной активности. У таких атипичных АД, как миансерин и виллоксазин, транквилизирующие свойства являются ведущими в фармакодинамике препаратов.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам представляется, что наиболее общим механизмом, определяющим важнейшие свойства АД как средств пригодных для лечения депрессий, является ингибция антидепрессантами калиевых каналов в мембранах нервных клеток. Именно это свойство АД лежит в основе их способности, во-первых, повышать чувствительность нервных клеток к деполяризующему влиянию медиаторов: Г-глутамата, НА, ОТ, а возможно АХ и субстанции Р; во-вторых, усиливать импульсное высвобождение медиаторов, в частности НА, ОТ и ДА; в-третьих, активировать функцию тормозных глицин- и ГАМК-ергических интернейронов. Неодинаковая выраженность этих частных механизмов, а также особенности влияния на нейрональный захват моноаминов, лежат вероятно в основе различного соотношения тимоаналептического, психоэнергизирующего и транквилизирующего действия у разных АД. В свою очередь, неодинаковая выраженность трех выше названных эффектов у разных АД может находиться в зависимости от их преимущественного влияния на ранние или задержанные калиевые токи в мембране нервных клеток. АД, инактивирующие преимущественно каналы задержанного калиевого тока, например в мотонейронах, уменьшают мембранный потенциал клеток и повышают их чувствительность к воздействию деполяризующих медиаторов (табл. 2). Блокируя каналы задержанного калиевого тока в терминалях аксонов, например аминергических нейронов, и увеличивая продолжительность пресинаптических ПД (рис. 13), АД усиливают импульсное высвобождение моноаминов (табл. 4). АД, преимущественно инактивирующие каналы раннего калиевого тока в тормозных вставочных клетках, могут укорачивать межимпульсные интервалы, т.е. усиливать спайковую активность интернейронов, переводя в режим высокочастотной групповой активности.

С этих позиций так называемые "имипраминовые рецепторы" могут рассматриваться как локусы высокоаффинного связывания ^3H -имипрамина и родственных ему веществ в макромолекулах K^+ -ионофоров. Один из известных блокаторов калиевых каналов, именно 4-аминопиридин, был исследован в нашей лаборатории (О.Г. Образцова) в поведенческих тестах, обычно используемых для скрининга антидепрессантов. Было установлено, что в дозах 1-3 мг/кг (DL_{50} для мышей при внутрибрюшинном введении составляет $11 \pm 0,95$ мг/кг) 4-аминопиридин противодействует гипотермическому и блефароспазмическому действию резерпина и резерпиноподобного соединения Ро-4-1284, усиливает агрессивность мышей, спровоцированную введением L-ДОФА, потенцирует его гипотермический эффект, увеличивает продолжительность фенаминовой стереотипии у крыс (в дозе 1 мг/кг) на 55%. Аминопиридин в концентрациях 10^{-7} - 10^{-6} М вдвое увеличивает высвобождение ^3H -НА и ^3H -ОТ из срезов коры мозга и ^3H -ДА из срезов полосатого тела мозга крыс при электрическом их раздражении. Таким образом, классический блокатор ка-

левых каналов, который в отличие от ТЭА способен проникать через гематоэнцефалический барьер, обнаруживает свойства, присущие потенциальным антидепрессантам,

Необходимо однако подчеркнуть, что блокада калиевых каналов, являясь наиболее общим механизмом действия АД, не определяет тем не менее всех свойств этих психотропных средств. В частности, влияние АД на нейрональный захват моноаминов не может рассматриваться как следствие блокады антидепрессантами калиевых каналов. По-видимому, существуют и другие процессы, на которые АД оказывают воздействие независимое от их влияния на функцию K^+ -каналов. Для некоторых АД, особенно атипичных, именно последние вероятно являются определяющими их фармакодинамику. Так иприндол, хотя усиливает импульсное высвобождение моноаминов в концентрациях порядка $10^{-7} - 10^{-6}$ М (табл. 4), не изменяет продолжительности пресинаптического ПД, оцениваемого по изменению продолжительности вызванного ортодромного моносинаптического разряда мотонейронов (рис. 13). Иприндол не потенцирует прямого деполяризующего влияния НА, ОТ или L-глутамата на мотонейроны (табл. 2); хотя усиливает эффекты моноаминов, ноофоретически подводимых к одиночным нейронам мозга крыс. Способность некоторых АД (имипрамин, миагсерин, про-изводные гармана) блокировать $\alpha=2$ АР также, по-видимому, прямо не связана с их влиянием на функцию калиевых каналов.

СБЛИЖЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ИХ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ

М.Д. Машковский, Н.И. Андреева, С.М. Головина

В настоящее время известен ряд новых антидепрессивных препаратов (миансерин, тразодон и др.), не уступающих по клинической эффективности типичным антидепрессантам (имипрамину и др.) и вместе с тем отличающихся от имипрамина и его аналогов по спектру фармакологической активности в острых экспериментах. Сходство в клинической активности новых – атипичных и типичных антидепрессантов позволило предположить, что в те сроки, когда проявляется клиническая активность, возможно, уменьшаются различия в их фармакологических свойствах. Настоящая работа посвящена сравнению фармакологической активности отечественных антидепрессантов пиразидола и инказана, типичных классических антидепрессантов имипрамина и amitриптилина и атипичных – миансерина и тразодона при их однократном пятидневном и восемнадцатидневном введении.

1. Динамика антирезерпинового действия при повторном введении антидепрессантов

На белых беспородных мышах обоего пола массой 16–20 г оценивалась величина резерпинового блефароптоза (по методу Rubin et al., 1959). Антидепрессанты (АД) вводились в желудок однократно или повторно в течение 5 дней (2 раза в сутки в течение 4 дней, на пятый день – 1 раз) или 18 дней. Спустя 1 ч после последнего введения АД внутрибрюшинно вводился резерпин (2,5 мг/кг).

Как видно из таблицы 1, при повторном введении все исследованные антидепрессанты, в том числе миансерин и тразодон, оказывают антирезерпиновое действие. При однократном же введении миансерин и тразодон антагонизма с резерпином практически не проявляли. Появление антагонизма с резерпином у миансерина и тразодона отмечается уже после их 5-дневного введения. Пиразидол и инказан по этому тесту, как в опытах с однократным, так и повторным введением существенно не отличались от имипрамина и amitриптилина. Таким образом, при повторном введении антидепрессантов антирезерпиновый эффект присущ как типичным, так и атипичным антидепрессантам.

2. Влияние повторного введения антидепрессантов на гипотермию, вызванную клофенилом и апоморфином

Гипотермический эффект определяли по изменению температуры в прямой кишке. Использовалась та же схема введения АД. Через 1 ч после последнего введения вводился либо клофелин (0,5 мг/кг,

Таблица 1. Влияние антидепрессантов на блефаритоз у мышей, вызываемый резерпином

Препараты	Доза мг/кг внутри	Через 4 часа после введения резерпина (2,5 мг/кг внутривбрюшинно)								
		однократное введение			5-дневное введение			18-дневное введение		
		Кол-во мышей	Блефаритоз в баллах (M ± m)	%	Кол-во мышей	Блефаритоз в баллах (M ± m)	%	Кол-во мышей	Блефаритоз в баллах (M ± m)	%
Дист. вода	-	60	3,3 ± 0,19	100	30	3,6 ± 0,09	100	30	3,5 ± 0,09	100
Пиразидол	25	42	1,7 ± 0,18	51	18	1,6 ± 0,26	44	6	0,6 ± 0,53	16
Инказан	25	30	1,8 ± 0,18	56	18	1,6 ± 0,26	44	6	0,8 ± 0,35	23
Импрамин	25	42	1,2 ± 0,14	36	18	1,8 ± 0,26	50	6	0,5 ± 0,35	14
Амитриптилин	25	24	1,5 ± 0,21	45	18	1,8 ± 0,26	50	6	0,5 ± 0,35	14
Миансерин	10	18	3,1 ± 0,26	94	30	2,7 ± 0,13	75	6	1,7 ± 0,35	48
Тразодон	10	24	2,8 ± 0,21	85	18	2,1 ± 0,13	58	6	1,5 ± 0,35	43

* - различие с контролем статистически достоверно при $P < 0,001$

Таблица 2. Влияние антидепрессантов (25 мг/кг внутри) на гипотермию у мышей, вызванную клофелином

Препараты	Ректальная температура (M ± m) в °C через 1 час после введения клофелина (0,5 мг/кг внутривбрюшинно)									
	однократное введение			5-дневное введение			18-дневное введение			
	Кол-во мышей	Ректальная температура	Кол-во мышей	Ректальная температура	Кол-во мышей	Ректальная температура	Кол-во мышей	Ректальная температура	Кол-во мышей	Ректальная температура
Дист. вода	72	33,0 ± 0,38	-	33,4 ± 0,20	-	33,3 ± 0,24	24	-	24	33,3 ± 0,24
Пиразидол	24	33,2 ± 0,22	0,2	33,5 ± 0,2	0,1	33,4 ± 0,22	12	0,1	12	33,4 ± 0,22
Инказан	30	33,2 ± 0,18	0,2	34,3 ± 0,4	0,9	34,3 ± 0,19	18	1,1	18	34,3 ± 0,19
Импрамин	24	33,1 ± 0,14	0,1	35,0 ± 0,4	1,6	35,1 ± 0,39	6	1,8	6	35,1 ± 0,39
Амитриптилин	12	31,3 ± 0,38	-1,7	32,7 ± 0,46	-0,7	32,6 ± 0,07	12	-0,7	12	32,6 ± 0,07
Миансерин	24	31,7 ± 0,18	-1,3	34,9 ± 0,27	1,1	35,1 ± 0,11	15	1,8	15	35,1 ± 0,11
Тразодон	6	30,3 ± 0,88	-2,7	33,1 ± 0,66	0,3	33,4 ± 0,18	12	0,1	12	33,4 ± 0,18

Различия с контролем статистически достоверно при *) $P < 0,001$, **) $P < 0,02$, ***) $P < 0,05$

Таблица 3. Влияние антидепрессантов (25 мг/кг внутрь) на гипертермию у мышей, вызванную апоморфином

Препараты	Ректальная температура (M±m) в °C через 30 минут после введения апоморфина (25 мг/кг подкожно)								
	Однократное введение			5-дневное введение			18-дневное введение		
	Кол-во мышей	Ректальная температура		Кол-во мышей	Ректальная температура		Кол-во мышей	Ректальная температура	
Дист. вода	48	32,8 ± 0,35	-	18	32,1 ± 0,36	-	24	33,9 ± 0,2	-
Пиразидол	48	33,0 ± 0,36	0,2	12	33,5 ± 0,48	14	24	35,0 ± 0,19	1,1
Инказан	36	34,1 ± 0,4	1,4	12	33,9 ± 0,28	1,7	6	35,4 ± 0,39	1,5
Импрамин	24	36,0 ± 0,13	3,2	12	36,0 ± 0,48	3,9	6	37,3 ± 0,39	3,4
Амитриптилин	30	35,8 ± 0,3	3,0	12	37,4 ± 0,44	5,3	6	37,9 ± 0,49	4,0
Миансерин	12	31,0 ± 0,61	-1,8	18	33,3 ± 0,31	1,2	6	34,9 ± 0,28	1,0
Тразодон	12	30,1 ± 0,6	-2,7	18	32,9 ± 0,46	0,8	18	33,1 ± 0,33	-0,8

Различия с контролем статистически достоверно при * P < 0,001; ** P < 0,02; *** P < 0,05

Таблица 4. Влияние антидепрессантов на встряхивания гололов у мышей, вызываемые 5-окситриптофаном

Препараты	Доза мг/кг внутрь	Количество встряхиваний на 1 мышь (M±m) через 25 минут после введения 5-окситриптофана (300 мг/кг внутривенно)								
		однократное введение			5-дневное введение			18-дневное введение		
		Кол-во мышей	Кол-во встряхиваний	%	Кол-во мышей	Кол-во встряхиваний	%	Кол-во мышей	Кол-во встряхиваний	%
Дист. вода	-	90	6,3 ± 0,6	100	54	6,5 ± 0,59	100	30	7,3 ± 0,63	100
Пиразидол	25	90	7,9 ± 0,72	125	30	8,8 ± 0,63	135	18	11,0 ± 0,87	152
Инказан	25	90	7,9 ± 1,0	126	24	8,8 ± 0,96	135	18	11,2 ± 1,0	154
Импрамин	25	60	3,8 ± 0,63	60	24	7,7 ± 0,49	118	18	1,9 ± 1,1	163
Амитриптилин	25	40	3,2 ± 0,61	50	24	2,1 ± 0,16	32	18	1,2 ± 1,0	16
Миансерин	10	40	0,4 ± 0,13	6	24	0,6 ± 0,16	10	12	0,9 ± 0,18	12
Тразодон	25	50	2,6 ± 0,68	42	18	5,3 ± 0,4	81	24	7,9 ± 0,43	108

Различия с контролем статистически достоверно при * P < 0,001, ** P < 0,02; *** P < 0,05

внутрибрюшинно), либо аломорфин (25 мг/кг подкожно). В опытах с клофелином (табл. 2) антагонизма в отношении гипотермии при однократном введении АД не отмечено. Амитриптилин, миансерин и, в большей степени, тразодон в дозе 25 мг/кг даже усиливали гипотермический эффект клофелина, что скорее всего обусловлено собственным гипотермическим действием препаратов в этой дозе. При 5-дневном введении имипрамин, миансерин и никазан вызвали уменьшение клофелиновой гипотермии, а амитриптилин, пиразидол и тразодон существенного влияния на гипотермию не оказали. При более продолжительном – 18-дневном введении характер действия этих препаратов остался таким же, как и при 5-дневном введении.

При повторном – как 5-ти, так и 18-дневном введении все антидепрессанты в дозе 25 мг/кг (внутрь), кроме тразодона, уменьшали гипотермическое действие аломорфина (табл. 3), в то время как при однократном введении миансерин и тразодон усиливали аломорфиновую гипотермию, а пиразидол практически не влиял на нее.

3. Динамика эффекта 5-окситриптофана при остром и повторном введении антидепрессантов

Оценивались встряхивания головой и тремор (по методу *Cogne et al.*, 1963), развивающиеся после введения 5-ОТФ. Антидепрессанты вводились однократно и повторно (5 и 18 дней) по указанной выше схеме. Через 1 ч после последнего введения вводился 5-ОТФ (300 мг/кг внутрибрюшинно).

Большинство антидепрессантов при однократном и повторном введении оказывает различное влияние на эффект 5-ОТФ (табл. 4). При однократном введении миансерин, тразодон, имипрамин и амитриптилин оказывают серотонинонегативное действие, уменьшая количество встряхиваний головой, хотя все эти препараты, кроме миансерина, не снимали вызываемых 5-ОТФ тремора и возбуждения. При введении пиразидола и никазана в дозе 25 мг/кг отмечалась тенденция к увеличению числа встряхиваний и значительно усиливались тремор и возбуждения от 5-ОТФ.

При 5-ти и особенно 18-дневном введении антидепрессантов отмечается значительно большее возбуждение мышцей, и более резкий тремор от 5-ОТФ, чем при однократном введении. При 5-ти и 18-дневном введении лишь миансерин и амитриптилин продолжали оказывать серотонинонегативное действие. Имипрамин, так же как и пиразидол и никазан, при повторном введении оказывали отчетливое серотонинопотенцирующее действие. Тразодон при повторном введении не подавлял встряхиваний и вызывал появление резкого тремора, что, вероятно, связано с развитием серотонинопозитивного влияния.

4. Динамика мидриатического эффекта антидепрессантов при повторном введении

Мидриатическая активность АД определялась по методу Pulawka (1932). Диаметр зрачка измеряли непосредственно перед введением АД и через 1 ч после введения АД. Данные, полученные при повторном введении, сравнивали с показателями активности при однократном введении (Машковский, Андреев, 1981). Пиразидол, инказан и миансерин в дозе 25 мг/кг (внутри) не оказывали мидриатического эффекта ни при однократном, ни при повторном введении. Амитриптилин, имипрамин и тразодон вызывали мидриаз. Мидриатическая активность наиболее выражена у амитриптилина и имипрамина, но при повторном введении этих соединений она несколько уменьшилась по сравнению с действием препаратов при однократном введении (табл. 5).

Таблица 5. Мидриатическая активность антидепрессантов (25 мг/кг внутри) у мышей

Препараты	Однократное введение		5-дневное введение		18-дневное введение	
	Кол-во мышей	Диаметр зрачка (в мм)	Кол-во мышей	Диаметр зрачка (в мм)	Кол-во мышей	Диаметр зрачка (в мм)
Дист. вода	24	0,42 ± 0,03	24	0,45 ± 0,03	24	0,44 ± 0,03
Пиразидол	12	0,47 ± 0,06	24	0,44 ± 0,03	12	0,51 ± 0,05
Инказан	12	0,45 ± 0,05	24	0,50 ± 0,04	12	0,57 ± 0,06
Имипрамин	12	1,3* ± 0,02	12	0,85* ± 0,05	12	0,82* ± 0,05
Амитриптилин	18	1,6* ± 0,07	12	1,1* ± 0,08	12	1,0 ± 0,07
Миансерин	12	0,5 ± 0,05	12	0,5 ± 0,03	12	0,47 ± 0,03
Тразодон	12	0,65** ± 0,05	18	0,62** ± 0,03	6	0,71 ± 0,04

Различие с контролем статистически достоверно при * $P < 0,001$;

** $P < 0,02$.

5. Сопоставление спектра фармакологической активности атипичных и типичных антидепрессантов при повторном введении

Проведенные исследования показали, что по спектру фармакологической активности (табл. 1-5) атипичные и типичные АД при повторном введении более сходны между собой, чем при однократном введении. Так, антирезерпиновое действие обнаруживается у миансерина и тразодона, не оказывающих этого действия при однократном введении. Антагонизм к апоморфиновой гипотермии наблюдался у всех, кроме тразодона, исследованных АД, в том числе и у пиразидола и миансерина, не обнаруживающих антагонизма при однократном введении. У имипрамина, при повторном введении, так же как у пиразидола и инказана, появляется отчетливое серотонинопозитивное действие, проявляющееся в первую очередь в усилении 5-ОТФ встряхиваний головой. Серотонинопозитивный компонент в виде значительного усиления двигательного возбуждения и тремора от 5-ОТФ отмечается также при повторном введении тразодона и, в меньшей степени, амитриптилина и миансерина, хотя при действии последних количество встряхиваний головой уменьшалось.

Различное влияние миансерина и амитриптилина при их повторном введении на 5-ОТФ встряхивания, по сравнению с другими изученными АД, так же как и различное влияние этих препаратов на разные 5-ОТФ эффекты (усиление тремора и двигательного возбуждения и уменьшение встряхивания), может быть обусловлено различным по силе воздействием на разные ОТ-рецепторы. Возможно, что взаимодействием с разными ОТ-рецепторами (Eppa et al., 1981), объясняется и то, что амитриптилин и миансерин при хроническом введении не увеличивали число встряхиваний головой от 5-ОТФ. По данным Friedmann et al., (1983) амитриптилин при трехнедельном введении увеличил число встряхиваний головой у мышей, вызываемых 5-метокси-N,N-диметилтриптамином.

Что касается влияния на действие клофелина, то при однократном введении ни один из изученных АД не уменьшал его гипотермического эффекта, а при пятидневном введении обнаруживалось различие между препаратами в их влиянии на клофелиновую гипотермию, которое сохранялось и при 18-дневном введении. Отсутствие антиклофелинового эффекта у пиразидола, амитриптилина и тразодона может свидетельствовать об их сравнительно слабом влиянии на пресинаптическое высвобождение норадреналина.

Обложение фармакологической активности антидепрессантов в тестах с резерпином, апоморфином, клофелином отчетливо выражено к пятому дню их введения и не претерпевает изменений при более продолжительном (18-дневном) введении. Серотонинопозитивная активность или отдельные серотонинопозитивные элементы в действии большинства антидепрессантов лучше выражены при их 18-дневном введении.

Обложение спектра фармакологической активности АД при их повторном введении может быть объяснено, скорее всего тем, что под влиянием их повторного введения происходит сходное нарастание ней-

ромедиаторной передачи, которое развивается независимо от периферического (пускового) механизма их действия (блокада нейронального захвата, блокада окислительного дезаминирования медиаторных моноаминов, блокада пресинаптических рецепторов и т.д.) (Fuller 1981; Maj et al., 1983). Уменьшение различий в активности ряда АД (амитриптилин, пиразидол, тразодон и др.) при их хроническом введении по сравнению с однократным в тесте плавания у мышей отмечают также Русаков и Вальдман (1983), усматривая в этом отражение адаптивной перестройки нейрохимических механизмов и чувствительности рецепторов мозга (Вальдман, 1982).

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ ДЕЗИПРАМИНА НА НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА

Йэкель М., Шмидт И., Ёлер И.

После открытия, что трициклические антидепрессанты угнетают обратный захват выделяемых аминов и этим обуславливают удлиненный период действия медиаторов в синаптической щели, было высказано предположение, что АД улучшают медиаторные процессы и противодействуют этим недостатку аминов при депрессии. Эти данные легли в основу катехоламиновой гипотезы депрессии (Schildkraut, 1978), И.П. Лалин и Г.Ф. Оксенкрут (1969) своими представлениями о роли серотонина обогатили моноаминовую гипотезу депрессии. Но общее признание этих положений в последнее время осложнилось накоплением новых фактов. Было показано, что повторное введение АД приводит к снижению чувствительности (Olpe, Schellenberg, 1980) и снижению числа β -адренорецепторов (β -АР) в ЦНС (Borgstrom, Kellar, 1980), к понижению реактивности сопряженной с β -АР аденилатциклазы (Sulzer et al., 1978). Кроме того, были найдены новые антидепрессанты, которые не влияют на обратный захват аминов (ипридол) и обладают антисеротониновыми свойствами (миансерин, тразодон) или тормозят обратный захват серотонина и, кроме того, являются антагонистами серотонина (амитриптилин, доксепин). Было установлено антиадренергическое действие некоторых антидепрессантов. Если учесть, что при введении АД происходит снижение синтеза НА, а также снижение активности нейронов основного НА-ергического ядра (синее пятно, locus coeruleus-LC), то все это трудно совместить с гипотезами об улучшении аминергических медиаторных процессов, вызываемом антидепрессантами. Поэтому были высказаны гипотезы, которые в качестве главного принципа действия АД рассматривают снижение функциональной активности аминергических медиаторных процессов.

Основной причиной таких противоречивых представлений является неправомерность суждения о функциональном состоянии медиаторных систем на основе оценки изменений отдельных (частных) процессов сложной цепи механизмов адренергической передачи. Констатация факта развития субчувствительности β -АР или торможения обратного захвата не позволяет судить о функциональной активности медиаторного процесса в целом. Этот процесс представляет собой интегральный результат всех компонентов и механизмов синаптической передачи. Чтобы ответить на вопрос, способствуют или затрудняют АД НА-ергическую передачу, необходимо характеризовать функциональное состояние медиаторных процессов в конкретных НА-чувствительных структурах мозга.

Мы последовали влиянию дезипрамина (ДМИ) после однократного и хронического введения на норадреналин-чувствительные механизмы отдельных нейронов гиппокампа крыс. Оценивалось влияние ДМИ на

фоновую активность нейронов, их чувствительность к норадреналину при микроинфундацией и их реакцию на электрическую стимуляцию ЛС (Jähkel et al., 1980).

1. Изменения фоновой активности гиппокампаальных нейронов

Наши исследования показали, что средняя частота разряда одиночных клеток гиппокампа в контроле ($7,92 \pm 0,48$ имп/с, $n = 174$) статистически не отличается от средней частоты разрядов гиппокампаальных нейронов крыс ($7,13 \pm 0,97$ имп/с, $n = 109$), получивших в течение 3-х недель ДМИ ($12,5$ мг/кг в сутки внутривенно). Однако после хронического введения ДМИ количество нейронов с такой частотой разряда достоверно больше, чем с высокой (Jähkel et al., 1980).

2. Реакция гиппокампаальных нейронов на электрическое раздражение синего пятна

Реактивность гиппокампаальных нейронов на раздражение синего пятна (ЛС) изменяется после хронического введения ДМИ. Между изменением спонтанной активности нейронов и сдвигами их реактивности существует определенная взаимосвязь (табл. 1).

Таблица 1. Изменение реактивности гиппокампаальных нейронов на раздражение синего пятна при хроническом введении дезипрамина

	n	Торможение фоновой активности (число нейронов в %)		Фоновая активность (имп/с)	
		сильно реагирующие	слабо реагирующие	сильно реагирующих	слабо реагирующих
Контроль (физиологический раствор 1 мг/кг в/бр, 3 недели)	42	45	36	$5,6 \pm 1,2$	$6,2 \pm 2,1$
Дезипрамин 3 недели по 12,5 мг/кг в/бр в сутки	25	28	60	$7,1 \pm 2,6$	$4,3 \pm 0,6$

$x-P \leq 0,05$

Через 48 час. после завершения трехнедельного введения ДМИ меньшее число нейронов реагирует значительным угнетением частоты разрядов (более 20% от контрольного уровня) на раздражение ЛС. Фоновая активность этих нейронов выше, чем у аналогичных нейронов контрольной группы, проявляющих такое же значительное угнете-

2929

ние частоты разрядов при раздражении ЛС. Большая часть нейронов гиппокампа (60%) после длительного введения ДМИ отвечает лишь незначительным замедлением ритма фоновой активности (снижение частоты менее 20%) при раздражении ЛС. Эти нейроны имеют более низкую частоту разрядов по сравнению с аналогичными нейронами контрольной серии. Приведенные данные указывают, что после длительного введения ДМИ у большинства гиппокампальных нейронов ослабляется реактивность на электрическую стимуляцию ЛС.

3. Чувствительность гиппокампальных нейронов к норадреналину при микроионофоретической аппликации

После хронического введения ДМИ (3 недели по 12,5 мг/кг в сутки, регистрация через 48 ч. после последнего введения) фоновая активность гиппокампальных нейронов в зоне СА₁ почти не отличается от таковой в контрольной серии. В зоне СА₃ зубчатой извилины гиппокампа после хронического введения ДМИ наблюдается изменение как фоновой активности, так и хемореактивности (табл. 2). Фоновая активность гиппокампальных нейронов в зоне СА₃ у крыс, предварительно получавших ДМИ, ниже чем у контрольных. Хемореактивность этих нейронов, оцениваемая по степени торможения разряда на микроионофоретическое подведение норадреналина, выражена сильнее. В целом, изменения фоновой активности коррелируют с изменением чувствительности к норадреналину.

Таблица 2. Изменение фоновой активности и чувствительности к норадреналину (микроионофоретическое подведение) у нейронов гиппокампа в зонах СА₁ и СА₃ после хронического введения дезипрамина)

	Зона гиппокампа	Число нейронов	Средняя фоновая активность нейронов (имп/с)	Торможение фоновой активности (в %) при ионофорезе (10 нА) норадреналина
Контроль (физиологический раствор) 1 мг/кг в/бр 3 недели	СА ₁	65	7,32 ± 0,74	59,88 ± 3,09*
	СА ₃	47	6,90 ± 0,93	49,09 ± 4,35*
Дезипрамин (3 неделя по 12,5 мг/кг в сутки в/бр)	СА ₁	36	7,55 ± 1,09	48,64 ± 4,35**
	СА ₃	40	5,28 ± 0,64	60,27 ± 3,85**

* - P < 0,05; ** - P < 0,001 по отношению к контролю

Таблица 3. Влияние острого введения дезипрамина (ДМИ) у контрольных животных и крыс, получавших 3 недели ДМИ на фоновую активность и чувствительность гистокампальных нейронов к норадреналину

Серия крыс	Число нейронов	Средняя фоновая активность (нмд/с)		Торможенне фоновой активности (в %) при микрононофорезе (10 нА) норадреналина		Тормозное последствие (в %) после выключения ионофореза норадреналина	
		до	после ДМИ	до	после ДМИ	до	после ДМИ
Контроль (3 недели) по 1 мг/кг физиологического раствора	10	9,35 ± 2,74	5,48 ± 1,05	46,7 ± 9,8	66,2 ± 6,0**	9,6 ± 5,6	44,8 ± 9,8*
Дезипрамин (3 недели по 12,5 мг/кг)	8	8,71 ± 1,61	6,04 ± 0,76	23,7 ± 7,1*	39,4 ± 6,3	26,2 ± 9,2*	58,2 ± 8,6**

Контроль

(3 недели)

по 1 мг/кг

физиологичес-

кого раство-

ра

Дезипрамин

(3 недели по

12,5 мг/кг)

* - P < 0,05 по отношению к контролю

** - P < 0,01 по отношению к исходным (до ДМИ) величинам

В ряде экспериментов было изучено влияние острого введения ДМИ. В таблице 3 представлены показатели фоновой активности гиппокам-пальных нейронов и их хемореактивность до введения и через 30 мин после введения ДМИ (25 мг/кг подкожно) у контрольных крыс, и у животных, получавших 3 недели ДМИ. В этих исследованиях регистрировалось как тормозное действие НА в период микроионофоретической аппликации, так и последствие в течение 30 с после выключения аппликационного тока.

Острое введение ДМИ в контроле и после хронического введения ДМИ обуславливает снижение фоновой активности исследованных норадреналино чувствительных нейронов. Этот эффект менее выражен в группе животных, предварительно получавших ДМИ. Под влиянием острого введения ДМИ тормозный эффект НА усиливается в обеих группах, хотя и в разной степени. В контрольной группе торможение импульсации во время аппликации НА выражено сильнее, чем у животных, получавших ДМИ. Однако тормозное воздействие НА у животных, хронически получавших ДМИ, более продолжительно и выражено даже через 30 с после выключения аппликационного тока. Под влиянием острого введения ДМИ продолжительность тормозного последствия НА еще больше возрастает. Следовательно, острое введение ДМИ проявляется усилением эффекта НА даже на фоне предварительного хронического введения ДМИ. И, судя по возрастанию тормозного последствия НА, эффект норадренергического воздействия даже нарастает.

4. Функциональная активность гиппокампальных нейронов после хронического введения дезипрамина

Электрическое раздражение LC приводит к торможению импульсации гиппокампальных нейронов, что связано с выделением НА (Segal, Bloom, 1974). Наши данные показывают, что хроническое введение ДМИ крысам приводит к изменению фоновой активности и реактивности этих нейронов как на электрическое раздражение LC, так и на ионофорез НА. Было выявлено (табл. 1), что после хронического введения ДМИ происходит снижение реактивности гиппокампальных нейронов на стимуляцию LC: меньшее число нейронов отвечает выраженным торможением фоновой активности. Эти нейроны характеризуются более низкой частотой разрядов. Все это указывает, что после хронического введения ДМИ у большей части нейронов гиппокампа реакция на стимуляцию LC ослаблена. Возможно, что эти электрофизиологические изменения отражают феномен "down regulation" норадренергических реакций и коррелируют с понижением чувствительности β -АР - следовательно, и реактивности нейронов на раздражение LC.

Был проведен более детальный анализ хемореактивности гиппокампальных нейронов. Оценивались нейрональные реакции в зоне CA₁ гиппокампа, где локализованы главным образом β -АР, и в зоне CA₂ зубчатой извилины, содержащей не только β -АР, но и в большей мере δ -адренорецепторы (Crutcher, Davis, 1980). Результаты исследова-

ний (табл. 2) показавши, что пониженная чувствительность нейронов после хронического введения ДМИ выявляется только в зоне CA_1 гиппокампа. В зоне CA_3 наблюдается даже повышенная реакция нейронов на микроионофоретическое подведение НА. Эти различия в хемореактивности можно объяснить разным распределением α - и β -адренорецепторов. Известно, что α -адренорецепторы при хроническом введении ДМИ не изменяют свою реактивность. Однако само по себе большое представительство α -АР в зоне CA_3 не может объяснить более высокую эффективность реакции на НА. Можно думать, что способность гиппокампа к *internal inhibition* (Kimble, 1968), проявляющаяся особенно в CA_3 зоне, входящей в гипоталамогиппокампулярно-гипоталамический круг после хронического введения ДМИ улучшается, и это приводит к усилению тормозных реакций в данной зоне гиппокампа. Следует также учитывать, что у крыс, получавших ДМИ хронически, усиливается продолжительность тормозного эффекта НА при микроионофоретической аппликации.

Различия в хемореактивности нейронов в отдельных участках гиппокампа отражаются также на их спонтанной активности. Однако в зоне CA_1 , где на основе доказанной субчувствительности β -АР, развивающейся при хроническом введении ДМИ, можно было бы ожидать повышения фоновой активности, спонтанная импульсная активность гиппокампальных нейронов не отличается от контроля. Можно предположить, что пониженной реактивности этих нейронов противостоит усиленное ингибиторное влияние. В CA_3 зоне гиппокампа у животных, получавших хронически ДМИ, фоновая активность нейронов понижена. Это может быть обусловлено усилением тормозного НА воздействия от ЛС, вследствие развития субчувствительности α_2 -адренорецепторов при хроническом введении ДМИ (Crews, Smith, 1978). Вследствие пониженной чувствительности α_2 -ауторецепторов НА-ергических терминалей ЛС усиливается высвобождение НА.

Таким образом, можно отметить, что при хроническом введении ДМИ, несмотря на возникновение субчувствительности β -АР, развивается усиление тормозных механизмов для НА-чувствительных нейронов гиппокампа. Это усиление тормозного влияния является суммарным следствием ряда функциональных сдвигов связанных с хроническим введением ДМИ. Наряду с блокадой обратного захвата, доказанной и при хроническом введении ДМИ, также и развитие субчувствительности пресинаптических α_2 -адренорецепторов в системе ЛС ответственно за усиление тормозного НА-ергического воздействия на гиппокампальные нейроны. Субчувствительность β -АР отражает адаптационный механизм на усиленное НА-ергическое воздействие. Однако ни блокада обратного захвата, ни развитие субчувствительности β -АР сами по себе не могут объяснить конечный, результирующий эффект функционального состояния НА-ергических медиаторных процессов. Для этого требуется более углубленный анализ отдельных процессов биосинтеза, выделения и рецепции медиатора и последствий этих сдвигов на функциональное состояние нейрональной сети.

На основании наших наблюдений мы присоединяемся к мнению ряда исследователей, считающих, что при анализе механизма действия антидепрессантов следует учитывать совокупность изменений НА-ергической передачи и, что общее усиление НА-ергических процессов имеет главенствующее значение в действии антидепрессантов (Waldmeier, 1982; Willner, Montgomery, 1980). Надо полагать, что гипотезы, объясняющие патогенез депрессии недостатком или избытком НА не являются полностью адекватными. Скорее можно согласиться с гипотезой Маая (1979), предполагающей, что при депрессии имеет место нарушение способности нейромедиаторных систем регулировать свою функцию в специфических пределах. Возможно, что ДМИ или другие антидепрессанты путем модуляции динамики норадренергических процессов противодействуют гиперреактивности НА-ергической нейрональной сети (например, между LC и гиппокампом), которая возможно имеет место при депрессии.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИНГИБИРОВАНИЯ МОНОАМИНОКСИДАЗ

В.З. Горкин .

Ферменты моноаминоксидазы (МАО), которые катализируют одну из важных ("ключевых") реакций метаболизма биогенных аминов, а именно реакцию окислительного дезаминирования, были открыты более 50 лет тому назад; их изучение иногда называют "старой проблемой". Но с каждым годом важность биологических функций, МАО в норме и при патологических состояниях становится все более очевидной. На 9-ом Всемирном конгрессе фармакологов (Лондон, 1984) впервые в истории международных фармакологических конгрессов специальный симпозиум посвящен МАО и их ингибиторам. При помощи ингибиторов МАО можно почти полностью блокировать активность МАО в органах и тканях, не нарушив казалось бы их основных биологических функций, но в условиях стресса такой организм гибнет. В этом смысле МАО представляются жизненно важными ферментами. Хорошо известно, что в основе фармакологического эффекта целого ряда нейротропных и применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний лекарственных средств лежит их свойство ингибировать ферментативную активность МАО (Машковский, 1982).

1. Классификация ингибиторов МАО

Моноаминоксидазы относятся к числу мембраносвязанных флавиновых ферментов, для действия которых важны тиоловые группы (Горкин, 1981). Как и другие мембраносвязанные ферменты, МАО с трудом поддаются выделению в чистом виде. Поэтому важным орудием изучения природы и свойств МАО стали ингибиторы активности этих ферментов. Хлоргилин (N-2,4-дихлорфеноксипропил-N-метил-2-пропаниламин гидрохлорид) в низких концентрациях (0,1 мкМ) специфически блокирует окислительное дезаминирование важнейших нейромедиаторов серотонина или норадреналина, но не изменяет скорости окислительного дезаминирования 2-фенилэтиламина или бензиламина. По общепринятому определению, ферменты, обнаруживающие высокую чувствительность к ингибирующему действию низких концентраций хлоргилина называют МАО типа А. Специфическими субстратами этих ферментов считают норадреналин, серотонин и некоторые другие амины. Другое производное пропаниламина - депренил (N-1-фенилпропил-N-метил-2-пропаниламин гидрохлорид) при низких концентрациях избирательно блокирует активность МАО типа Б (Knoll, 1982). Специфическими субстратами для МАО типа Б являются бензиламин, 2-фенилэтиламин (при низких концентрациях), теле-метилгистамин. Многие важные биогенные амины (тирамин, дофамин, триптамин) относят к числу так называемых смешанных субстратов, в окислении физиологических концентраций которых участву-

ют MAO обоих типов. Хотя такая бинарная классификация, безусловно, является чрезмерно упрощенной в том смысле, что она не учитывает видовые и органические различия каталитических свойств MAO и не охватывает всего многообразия MAO (даже если иметь в виду только мембраносвязанные MAO), встречающихся в природе, представление о существовании функционально различных MAO типов А и Б принесло определенную пользу в изысканиях путей активного воздействия на метаболизм биогенных моноаминов в организме в норме и при патологических состояниях (Горкин, 1983).

Многие химические реагенты, взаимодействующие с такими функциональными группами молекулы MAO как флавиновый компонент, тиоловые группы и другие, ингибируют каталитическую активность MAO. Однако, все эти реагенты не называют ингибиторами MAO. Их действие на MAO совершенно не специфично: в равной мере такие реагенты тормозят активность и иных флавиновых ферментов или, например, ферментов, для каталитического действия которых необходимы тиоловые группы. Реагент называют "ингибитором MAO" в тех случаях, когда он обнаруживает свойство взаимодействовать не с отдельными функциональными группами ферментной молекулы, а с каталитическим центром как таковым. В этих случаях имеет место специфическое ингибирование MAO, причем в фармакологическом эффекте таких реагентов блокирование активности MAO имеет важное, определяющее значение. Следует отметить, что частичное, неспецифическое ингибирование активности MAO может иметь место как второстепенное, не определяющее фармакологический эффект проявления действия некоторых местно анестезирующих соединений, бета-адреноблокаторов и ряда других лекарственных средств (Fowler, 1982; Kemijo et al., 1982).

2. Проблема множественности моноаминоксидаз

Представление о том, что реакции дезаминирования различных биогенных моноаминов в организме катализирует не один фермент "моноаминоксидаза", а целое семейство близких по свойствам, но поддающихся разделению и, следовательно, не являющихся идентичными друг другу аминоксидаз, возникло более 50 лет тому назад. Но проверка правильности этого представления путем прямых экспериментов оказалась очень трудным делом по той причине, что MAO органов и тканей человека и высших животных чрезвычайно прочно связаны со структурами биомембран (преимущественно наружных митохондриальных мембран) и поэтому эти ферменты долго не удавалось получить в очищенном виде. Между тем, без получения очищенных MAO, тождественных по своим биологическим свойствам тем MAO, которые дезаминируют биогенные моноамины в живой клетке, невозможно и пытаться осуществить препаративное (физическое) разделение различных MAO и решать тем самым окончательно проблему множественности этих ферментов. На путях разработки этой проблемы исследователи должны были решить два наиболее трудных

вопроса: 1) соллоблизация (т.е. получение в виде истинного раствора) мембраносвязанных ферментов без искажения их биологических и физико-химических свойств; и 2) разделение весьма близких по каталитическим и физико-химическим свойствам ферментов.

В первых работах, выполненных с целью физического разделения митохондриальных МАО еще 20 лет тому назад, для соллоблизации этих ферментов применяли неионные детергенты (типа изооктилфеноксиполыэтоксиэтанола), которые не вызывают денатурации белков и позволяют получить их в оптически прозрачных растворах. Однако, обычно применяемые неионные детергенты (например, тритон X-100) имеют весьма низкие критические концентрации образования мицелл, значительно меньшие минимальных концентраций, которые необходимы и достаточны для соллоблизации митохондриальных МАО. Поэтому удалить избыток неионных детергентов из растворов соллоблизированных МАО не удавалось. После завершения соллоблизации, молекулы поверхностно-активных веществ такого типа могут быть отделены от молекул МАО путем обычного диализа.

За истекшие два десятилетия быстрыми темпами совершенствовались такие методы разделения близких по физико-химическим и биологическим свойствам макромолекул, причем буквально все достижения науки в этой области немедленно привлекались для исследования проблемы множественности МАО. Так, например, использование кристаллических разновидностей фосфата кальция в качестве сорбентов, обладающих замечательными свойствами при разделении близких по многим физико-химическим параметрам белков, позволило подразделить МАО, катализирующие окисление 3-нитро-4-оксибензиламина и 4-нитрофенилэтиламина (Горкин, 1981). Эти амины, согласно современным представлениям, относятся к числу субстратов МАО типа Б. Возможность физического разделения митохондриальных ферментов, катализирующих окисление производных бензиламина и фенилэтиламина, свидетельствует о множественности МАО, обладающих каталитическими свойствами МАО типа Б.

Разнообразные методы зонального электрофореза были широко использованы для разделения МАО и, хотя результаты ряда работ, проведенных в этом направлении, подвергались критике, удалось получить сведения, важные для дальнейшей разработки проблемы множественности МАО. Так, например, путем электрофореза в полиакриламидном геле субъединиц митохондриальных белков плаценты или тромбоцитов человека (в которых, по данным ингибиторного анализа с применением хлоргидина и депренила, встречаются соответственно, только МАО типа А или только МАО типа Б), удалось показать, что молекулярная масса субъединиц МАО типа А равна 60 000 дальтон, тогда как для МАО типа Б эта величина составляла 55000 дальтон. Было установлено, что МАО типов А и Б различаются по первичной структуре белкового компонента. Оказалось, что пептидные фрагменты, входящие в состав активных центров МАО типов А и Б или расположенные в непосредственной близости к этим активным центрам, не идентичны по первичной структуре. Эти данные, а также сведения о свойствах МАО как липид-зависимых ферментов, свидетельствуют о су-

существовании не только функциональных, но и структурных различий между MAO типов А и Б. Однако, химическая сущность этих различий еще не раскрыта.

Хотя возможности разделения MAO на основе различий молекулярной массы, электрического заряда и других физико-химических свойств их молекул еще нельзя считать исчерпанными, за последние годы основное внимание уделяется методам разделения MAO, основанным на использовании специфических каталитических или биологических свойств молекул этих ферментов. Применению аффинной (биоспецифической) хроматографии для разделения MAO способствовало производство специфического сорбента АН-сефарозы 4В, представляющего собой 1,6-диаминогексан, ковалентно связанный (через одну из аминогрупп) с нерастворимым в водно-солевых буферных системах полимером. При помощи этого сорбента путем колоночной аффинной хроматографии было осуществлено разделение белков (солюбилизированных детергентом тритон X-100) митохондрий стволовой части мозга быка, а также стволовой части и коры больших полушарий мозга человека на четыре электрофоретически гомогенные фракции. Эти фракции обладали аминоксидазной активностью, но различались по субстратной и ингибиторной специфичности как друг от друга, так и от классических MAO типов А и Б, встречающихся, в частности, в митохондриях плаценты и тромбоцитов человека. Полученные результаты свидетельствуют о существовании в тканях мозга большего числа множественных форм MAO, чем это постулирует широко распространенная бинарная классификация MAO (Kamijo et al., 1982).

Получение гибридом путем слияния лимфоцитов иммунизированных животных с культивируемыми в питательных средах клетками миелом открывает перед биотехнологией перспективы приготовления фактически неограниченных количеств моноклональных антител, чрезвычайно высокая специфичность взаимодействия которых с антигенами революционизировала многие области биологии и медицины (Петров и Березин, 1982). Моноклональные антитела удалось получить против препарата MAO типа Б из тромбоцитов человека (Denney et al., 1982). Эти антитела были использованы для приготовления иммуносорбента, который эффективно связывал MAO типа Б, но не связывал MAO типа А в детергентных экстрактах митохондрий печени человека, что позволяло физически разделять эти ферменты. Очевидно, MAO типов А и Б представляют собой эволюционно родственные белки, не идентичные друг другу ни по структуре, ни по функции. Биосинтез этих белков, вероятно, кодируют различные гены (Kamijo et al., 1982).

3. Специфические ингибиторы моноаминоксидаз

Дальнейшие достижения в изучении множественности MAO очень важны для изыскания новых специфических ингибиторов, хотя в прошлом такие изыскания успешно проводили и без знания природы MAO. К современным ингибиторам MAO предъявляют два основных требования. 1) Избирательность эффекта (при этом имеют в виду прежде всего субстратную избирательность, т.е. свойство блокиро-

вать окисление какого-либо одного амина, или, в крайнем случае, не многих родственных по структуре аминов, не влияя на окисление других биогенных моноаминов. Вместе с тем, важна и органическая избирательность эффекта (в частности, преимущественное воздействие на метаболизм аминов в тканях мозга, в определенных клеточных структурах) и т.д. 2) Обратимость эффекта. Этим требованиям удовлетворяют лишь немногие соединения, которые могут быть названы специфическими ингибиторами МАО третьего поколения (70-80-е годы). К их числу можно отнести такие полициклические соединения как пиразидол, инказан, а также производные оксазолидинона, бензамиды, некоторые простые структурные аналоги биогенных моноаминов. Специфические ингибиторы МАО первого поколения — производные гидразина, циклопропиламина (50-60-е годы) в равной мере (и практически необратимо) ингибируют окислительное деаминарование различных моноаминов. Специфические ингибиторы МАО второго поколения — производные пропиламина, в особенности, депренил, хлоргилин (60-70-е годы) при низких концентрациях обнаруживают высокую субстратную избирательность эффекта, но действуют необратимо. Подразделение ингибиторов МАО на "поколения", конечно, является условным. Так, паргилин (производное пропиламина) и полициклическое соединение гармин хронологически могут быть отнесены к I поколению ингибиторов МАО. Следует отметить, что нет никаких оснований считать ингибиторы МАО I и II поколений во всех отношениях менее совершенными, по сравнению с ингибиторами III поколения. Каждый класс ингибиторов имеет свои важные для науки и практики особенности.

В настоящее время специфичность эффекта (т.е. свойство блокировать активность именно МАО, но не других ферментов) ингибиторов МАО I и II поколений объясняют тем, что все они представляют собой типичные фермент-активируемые ингибиторы. Такие ингибиторы действуют на молекулу фермента только после того, как активный центр этого фермента катализирует превращение молекулы лиганда (проингибитора) в соединение, непосредственно обеспечивающее инактивацию фермента в результате реагирования с той или иной функциональной группой. Имеются основания считать, что при фермент-активируемом ингибировании МАО возможно образование трех типов аддуктов: 1) только с изоваллоксазиновым кольцом флавинодениндинуклеотида, который является флавиновым компонентом всех известных в настоящее время митохондриальных МАО (ацетиленольные и алленовые ингибиторы МАО), 2) только с тиоловыми группами молекул МАО (алкилциклопропиламина), 3) как с тиоловыми группами, так и с флавиновым компонентом (производные гидразина). Таким образом, фермент, как бы сам готовит для себя губительный яд из такого соединения (проингибитора), которое способно не только присоединяться к активному центру, но и подвергаться под его влиянием каталитическому превращению. Естественно, что белки или ферменты (в том числе и флавиновые), не обладающие такими активными центрами (т.е. не являющиеся аминоксидазами), в принципе не могут взаимодействовать с фермент-активируемыми ингибиторами МАО. Если

же такие взаимодействия имеют место, они не являются специфическими, т.е. это не взаимодействия с активным центром как таковым, а результаты реакций молекул лиганда с отдельными функциональными группами белка или фермента (Горкин, 1982).

4. Первое поколение ингибиторов МАО

Производные гидразина. Наиболее подробно изучены ипрониазид, фенизин, фенелзин, иналамид (инамид), марплан (Горкин, 1981). Многие производные гидразина блокируют активность не только МАО, но также диаминооксидаз и аминоксидаз крови, что было отмечено, в частности, при лечении больных депрессивными состояниями фенелзином (60 мг/день). Для относительно высоких доз гидразинных ингибиторов МАО и продуктов их метаболизма (образующихся при участии самих МАО) характерен прооксидантный эффект (Бауманис, 1981). Гидразинные ингибиторы МАО проникают в липидные компоненты биомембран и стимулируют реакции перекисного окисления в них, инициируя частичное обратимое окисление тиоловых групп МАО с образованием остатков цистеинсульфеновой кислоты. Следствием этих процессов является не только ингибирование активности МАО, но и качественное обратимое модифицирование (трансформация) каталитических свойств мембраносвязанных МАО типа А с появлением (или резким усилением) дезаминирования различных азотистых соединений (гистамин, кадаверин, ГАМК, аминсахара и другие), не являющихся субстратами МАО. Так, например, ипрониазид (200 мг/кг) через 10–16 часов после парентерального введения резко повышал гистаминдезаминазную активность в митохондриях мозга мышей или морских свинок. В этих условиях ипрониазид оказывал отчетливый противогистаминный эффект, что представляется важным в связи с решением задач создания эффективных противоаллергических лекарственных средств с новым механизмом действия (Машковский и др., 1980).

Производные циклопропиламина. Среди специфических ингибиторов этой группы наиболее подробно изучены транлизипромин (трансамин, парнат), соединения Лилли 51641, 54761 и другие (см. Горкин, 1981). При исследованиях транлизипромин, структура которого не исключает возможности его окисления на каталитической поверхности МАО до соединений с электроноакцепторной азометиновой связью $-C=N-$ в молекуле, было установлено, что в условиях быстрого поступления к месту локализации МАО (с высоким градиентом концентрации ингибитора), но не дробными порциями, это производное циклопропиламина, подобно ипрониазиду и другим производным гидразина, вызывает не только ингибирование активности МАО, но также качественное модифицирование каталитических свойств МАО (Бауманис, 1981).

5. Второе поколение ингибиторов МАО

К этой группе ингибиторов МАО относятся производные 2-пропиламина (ацетиленовые ингибиторы), из числа которых наиболее пол-

робно изучены паргидин, хлоргидин, депренил и другие (см. Горкин, 1981). В противоположность представителям I поколения ингибиторов MAO (например, ипрониазиду), для которых не характерна избирательность действия на окисление различных аминов, многие производные пропаниламина обнаруживают поразительную избирательность ингибирующего эффекта на активность MAO различных типов, но только при низких концентрациях или дозах. Эта избирательность эффекта, отмечаемая и после повторных введений ацетиленовых аминов в организм, имеет важное практическое значение. Хлоргидин как избирательный ингибитор MAO типа А оказался особенно эффективным антидепрессантом (Kamijo et al., 1982). При современной медикаментозной терапии паркинсонизма препаратами L-ДОФА в сочетании с ингибиторами периферических декарбоксилаз и ингибиторами MAO в качестве наиболее эффективного ингибитора окисления дофамина, катализируемого в тканях мозга человека преимущественно MAO типа Б, рекомендован избирательный ингибитор этих ферментов депренил (Knoll, 1982). Депренил оказался также эффективным средством нормализации функций дофаминергических нейронов в тканях мозга стареющего организма в условиях естественной убыли нейронов, замещаемых глиальными клетками, богатыми MAO типа Б. Результаты этих исследований представляются важными для гериатрии (Knoll, 1982).

Общие молекулярные механизмы фермент-активируемого ингибирования производными 2-пропаниламина активности MAO подробно изучены. Можно дать удовлетворительные ответы на вопросы о причинах специфичности и необратимости эффектов ацетиленовых аминов как целого класса ингибиторов MAO. Но механизм избирательности ингибирования отдельными производными 2-пропаниламина активности MAO различных типов еще не понят. Кинетические исследования свидетельствуют о том, что процесс ингибирования ацетиленовыми аминами активности MAO складывается из двух этапов: 1) первичного, когда образуется диссоциирующий промежуточный комплекс фермент-ингибитор (блокирование активности фермента является обратимым) и 2) вторичного, когда возникает необратимо блокированный фермент. Именно на первичном этапе определяется избирательность эффектов хлоргидина, депренила и других соединений этого типа. О различии в механизмах действия отдельных ацетиленовых аминов на MAO свидетельствуют также данные о том, что эффект депренила на активность MAO типа Б в первую очередь обусловлен взаимодействием ингибитора с гидрофобной зоной на поверхности молекулы фермента, тогда как действие хлоргидина преимущественно направлено на изоаллоксазиновое кольцо флавинового компонента аминоксидаз (Северина, 1980).

6. Третье поколение ингибиторов MAO

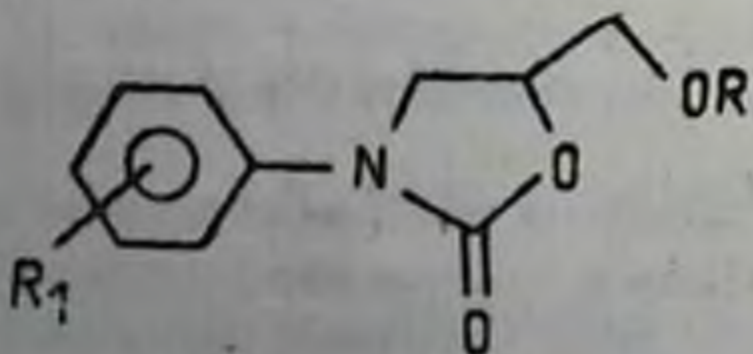
В связи с общим возрождением интереса к аминоксидазам и их ингибиторам за последние годы появилось множество сообщений об открытиях новых классов эффективных избирательных ингибиторов

МАО, действующих обратимо (Горкин, 1983; Fowler, 1982; Kamijo et al., 1982).

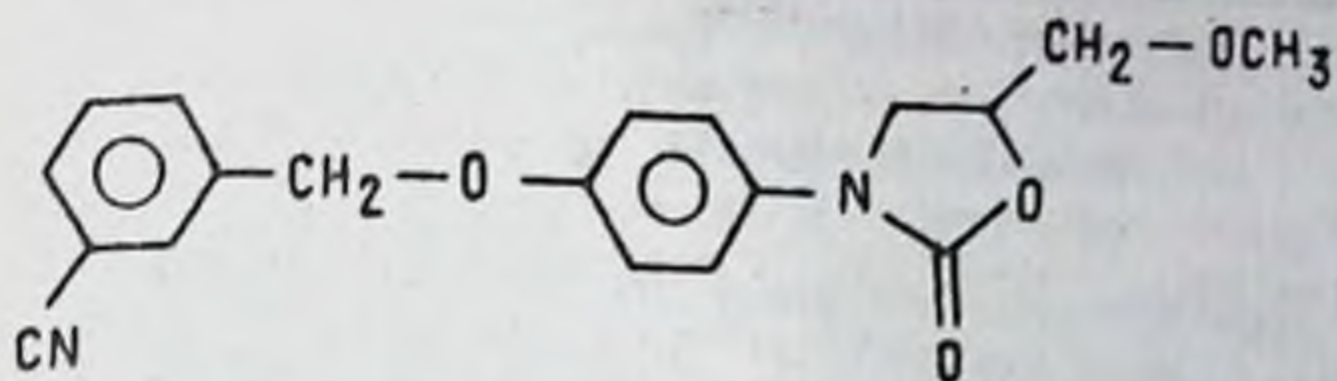
Полициклические соединения. В этой группе соединений еще совершенно не исследован молекулярный механизм субстратно-избирательного ингибирования ими активности МАО. Особенно важны в настоящее время такие психотропные средства как пиразиноиндолы (например, пиразидол, или пирлиндол) (Машковский, 1982) и гексогидропиразинокарболины (например, инказан, Глушков и др., 1981), являющиеся избирательными, обратимо действующими ингибиторами МАО типа А. Важной особенностью полициклических ингибиторов МАО является их свойство избирательно блокировать активность МАО типа А не только при низких концентрациях (что характерно для ацетиленовых аминов), но и при любых концентрациях, которые могут быть созданы при обычных физиологических условиях. Инказан, пиразидол и родственные им соединения не только в опытах с фрагментами митохондриальных мембран, но и в целом организме сохраняли даже при значительном повышении концентрации (дозы) свойство избирательно блокировать активность МАО типа А (субстрат: серотонин), не изменяя практически активности МАО типа Б (субстрат: 2-фенилэтиламин), что важно для понимания особенностей антидепрессантных эффектов указанных психотропных лекарственных средств (Машковский, 1982). Пиразидол (пирлиндол) хорошо переносится больными. Это может быть связано с блокированием при его использовании лишь активности МАО типа А в кишечнике, печени и других органах. При этом сохраняется на высоком уровне свойство деаминировать 2-фенилэтиламин, тирамин, дофамин, поскольку активность МАО типа Б не снижена. Работы, направленные на выявление новых классов полициклических соединений, обладающих свойствами ингибиторов МАО, представляются весьма актуальными.

Структурные аналоги аминов. Амфетамин, индопан (альфа-метилтриптамин) и другие простые структурные аналоги аминов, в противоположность производным гидразина, циклопропиламина или ацетиленовым аминам, не обнаруживают свойства фермент-активируемых ингибиторов МАО. Их ингибирующий эффект на активность МАО является обратимым и конкурентным. В результате многолетних исследований взаимозависимости между химической структурой и антиМАО эффектом в рядах производных 4-аминофенилэтиламина удалось в конце 70-х годов создать новые обратимые избирательные ингибиторы МАО типа А, превосходящие по эффективности хлоргиллин и представляющиеся перспективными в качестве новых антидепрессантов (см. Горкин, 1981, 1983).

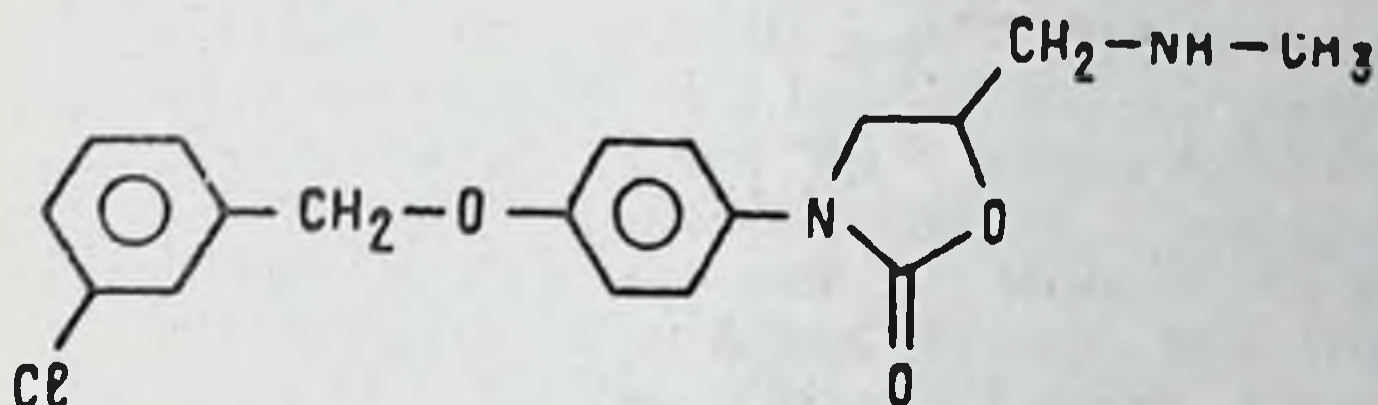
Производные оксазолонина. В рядах новых производных оксазолонина типа:



были обнаружены ингибиторы MAO. Так, 3-[4-(3-цианофенилметокси) фенил]-5-(метоксиметил)-2-оксазолидинон (MD 780515):

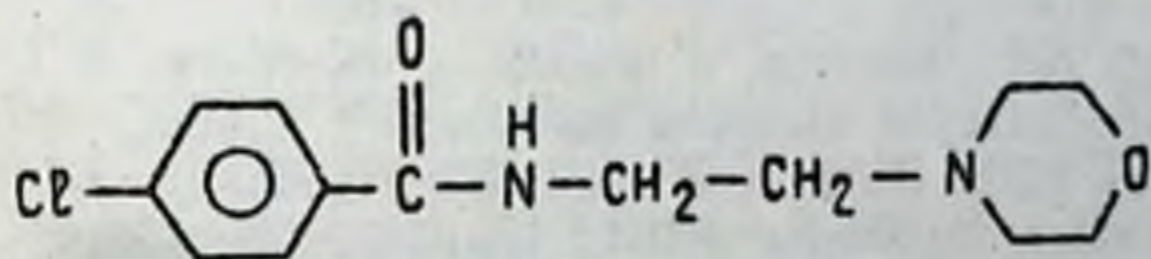


оказался мощным обратимым избирательным ингибитором MAO типа А (см. Kamijo et al., 1982). Установлено, что пятичленная гетероциклическая структура необходима, но не достаточна для ингибирования активности MAO. Обратимость ингибирования зависит от природы радикала R₁. Замена эфирной группировки R первичными или вторичными аминами позволила получить ряд избирательных ингибиторов MAO-Б, среди которых 3-[4-(3-хлорфенил) метокси] фенил]-5-[(метиламино) метил]-2-оксазолидинон (MD 780236):



оказался действующим обратно. Имеются сообщения об успешных клинических испытаниях производных оксазолидинона в качестве психотропных лекарственных средств.

Производные бензамиды. Изыскания в ряду производных бензамиды привели к открытию нескольких новых важных ингибиторов MAO, среди которых подробно изучен антидепрессант кратковременного действия R₀-11-1163 (моклобамид) (p-хлор-N-(2-морфолиноэтил) бензамид):



Это соединение избирательно и обратимо блокирует MAO-A в тканях мозга и периферических органов, не влияя на процессы образования резервных форм биогенных моноаминов и на активность других ферментов, участвующих в их метаболизме. Клинические испытания свидетельствуют о высокой эффективности моклобамиды при эндогенных депрессиях при общей низкой токсичности и отсутствии кумулятивного эффекта (Kamijo et al., 1982).

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ИНАКТИВАЦИИ МОНОАМИНОВЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Е.М. Ганкина

По традиционной классификации антидепрессанты (АД) подразделяют на два основных класса: ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и ингибиторы обратного нейронального захвата нейромедиаторных моноаминов (трициклические антидепрессанты). Исходя из приведенной классификации видно, что при изучении механизма действия антидепрессивных средств процессам инактивации нейромедиаторных моноаминов придается весьма важное значение. Указанное деление АД на классы предусматривает воздействие препаратов каждого класса лишь на какой-либо один из механизмов инактивации моноаминов — окислительное дезаминарование при участии МАО или обратный транспорт в нейроны при участии гипотетических переносчиков для норадреналина (НА), дофамина (ДА) и серотонина (5-ОТ) в пресинаптической мембране. Однако, в последние годы накоплены данные о влиянии трициклических антидепрессантов, т.е. типичных ингибиторов обратного захвата моноаминов, на их дезаминарование, а также об угнетении классическими ингибиторами МАО синаптосомального захвата моноаминов. Это заставляет по-новому взглянуть на ранее полученные результаты и поставить вопрос о степени вовлечения того или иного препарата в оба процесса физиологической инактивации нейромедиаторных моноаминов, о преимущественном значении каждого из этих процессов для реализации фармакологического эффекта изучаемого антидепрессивного средства.

1. АнTIMONOAMИНОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ *in vitro*

По современным представлениям, в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих МАО локализуется, в основном, на наружной и внутренней мембранах митохондрий нервных окончаний (Tipton, 1967). В мозге активность МАО ниже, чем в печени и почках, однако, полагают, что содержание фермента в ЦНС выше необходимого для обеспечения метаболизма нейромедиаторных моноаминов (Verrettini et al., 1978). Наивысшая активность МАО мозга обнаружена в гипоталамусе, наименьшая — в коре мозга и глияльных клетках (Горкин, 1981). С помощью ингибиторного анализа в тканях млекопитающих можно идентифицировать два основных типа МАО (Fowler et al., 1978): МАО типа А представляет собой форму фермента, чувствительную к низким концентрациям (0,1 мкМ) флоргидина (Johnston et al., 1968) и участвующую в метаболизме важнейших нейромедиаторных моноаминов — норадреналина и серотонина. МАО типа Б блокируется низкими концентрациями депренила (Knoll, 1978) и высокими — флоргидина; с помощью фермента данного типа дезаминиру-

ртся 2-фенилэтиламин (2-ФЭА) и N-метилглютамин. Дофамин и тирамин метаболизируются при участии фермента обоих типов (Segard, 1980). Обнаружение различных типов MAO, чувствительного и нечувствительного к субстратам, выполняющим функцию нейромедиаторов в ЦНС, привело некоторых исследователей к предположению о преимущественном значении ингибирования активности только одного из типов MAO, а именно - MAO типа А - для проявления антидепрессивного действия. Однако, деление MAO на типы весьма условно. Так, кинетический анализ взаимодействия фермента с различными субстратами показал, что 5-ОТ (субстрат MAO-A) может дезаминироваться с помощью MAO обоих типов, имея разные значения констант Михаэлиса-Ментен (K_M): 178 мкМ для MAO-A и 1170 мкМ - для MAO-B. Кроме того, 5-ОТ конкурентно ингибирует дезаминирование низких концентраций 2-ФЭА (субстрат MAO-B), причем значение константы ингибирования (K_{II}) близко к величине K_M для дезаминирования 5-ОТ при помощи MAO типа B (1400 мкМ). В связи с этим авторы приведенного исследования (Fowler, Tipton, 1982) считают, что оба типа MAO могут дезаминировать все известные субстраты MAO, но лишь при определенных их концентрациях.

Помимо функциональных различий между MAO-A и MAO-B, изучаются и отличия в их строении. В настоящее время с помощью моноклональных антител к MAO типа B удалось получить разделенные формы фермента (Duney et al., 1982). Методом протеолиза обнаружены различия в молекулярной массе ферментов, относящихся к различным типам (Cawthon, Breakfield, 1979). Допускается, что типы фермента А и В различаются, в основном, благодаря неодинаковому липидному окружению (White, Glassman, 1977), что может обуславливать характерные отличия в конформации активных центров. Высказывается также мнение, согласно которому в организме млекопитающих существует один вид MAO, в молекуле которой имеется несколько активных центров для окисления различных субстратов (Schupp, 1982).

На основании экспериментов в условиях *in vitro* типичными ингибиторами MAO принято считать препараты, обратимо или необратимо угнетающие реакции дезаминирования биогенных аминов в мозге и других органах при отсутствии или слабом воздействии на обратный транспорт моноаминов в первичные окончания. Классические ингибиторы MAO обладают различной чувствительностью к субстратам MAO-A и MAO-B. Так, производные гидразина (ипрониазид, фенелзин и пр.) характеризуются неизбирательным действием на дезаминирование субстратов MAO обоих типов, что также свойственно и производным циклопропиламина (например, транялципромину), тогда как производные 2-пропиламина обнаруживают селективность по отношению к субстратам MAO различных типов: хлоргидин считают избирательным ингибитором MAO типа А, а депренил - MAO типа В (Машковский и соавт., 1980; Moretti et al., 1981; Горкин, 1981). Ингибиторы MAO всех перечисленных групп оказывают необратимое действие на фермент, однако, по данным некоторых авторов, эти препараты в своем взаимодействии с MAO проходят этап обратимого

конкурентного ингибирования (Fowler et al., 1981; Hall et al., 1982; Jinberg, Jenne, 1982). В последние годы появляются новые ингибиторы МАО, отличающиеся от ранее упомянутых обратимостью действия и характеризующиеся определенной избирательностью в отношении субстратов МАО различных типов. В число новых ингибиторов МАО — избирательные ингибиторы МАО типа А — пиразидол, ипказан и моклобамид (Васильевых и соавт., 1979; Машковский 1981; Kamiyo et al., 1982).

Основным нейрохимическим эффектом большой группы АД, по химической структуре являющихся трициклическими соединениями, как уже было указано, является торможение обратного синапсосомального захвата нейромедиаторных моноаминов в мозге, в связи с чем по традиционной классификации эти препараты противопоставляют другому классу АД — ингибиторам МАО. Однако, по данным экспериментов последних лет, такое категоричное противопоставление одной группы антидепрессивных средств другой представляется следствием несовершенства методов определения антимонаминоксидазной активности веществ в начальный период исследования нейрохимических спектров препаратов (60-е годы XX века). Так, в опытах *in vitro* у трициклических АД на различных объектах показано значительное угнетение деаминации субстратов МАО обоих типов, при этом проявлялась некоторая избирательность по отношению к МАО типа Б. Значения концентраций имипрамина и амитриптилина, в которых наблюдалось 50%-ное угнетение активности МАО (IC_{50}), составили для деаминации 2-ФЭА 25 и 3 мкМ, соответственно, а для деаминации 5-ОТ — 100 мкМ для обоих препаратов (Roth, Gillie, 1975). Приведенные данные свидетельствуют о том, что по силе воздействия на МАО в условиях *in vitro* трициклические АД вполне сравнимы с типичными ингибиторами МАО: ипрониазид, например, в концентрации 100 мкМ вызывал полную блокаду МАО по основным субстратам в мозге мыши (Hall, Figueroa, 1982). Активное угнетение деаминации 2-ФЭА (субстрат МАО типа Б) показано и в мозге человека для большой группы трициклических АД (имипрамин, дезипрамин, хлоримипрамин, амитриптилин, доксепин и др.), при этом значения IC_{50} для указанных веществ находились в пределах 50 мкМ (Roth, 1978). В тромбоцитах человека, вся активность МАО которых представлена лишь ферментом, относящимся к типу Б, амитриптилин, по данным Edwards и Burns (1975), ингибировал деаминацию 2-ФЭА и тирамина, имея значения IC_{50} , равные 500 и 16 мкМ, соответственно, для указанных субстратов. Механизм обнаруженного антимонаминоксидазного действия трициклических АД пока не изучен, однако, некоторые авторы предполагают в данном случае взаимодействие с флавиновым коферментом МАО (Roth, Gillie, 1975).

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о том, что ингибирование активности МАО не является уникальным свойством только типичных ингибиторов МАО. Однако, данные разных авторов в отношении торможения активности МАО трициклическими АД и типичными ингибиторами МАО часто оказываются несо-

поставимыми ввиду использования неодинаковых концентраций субстратов МАО, разных условий эксперимента и, что особенно важно, органических и видовых различий МАО.

В таблице 1 приведены наши данные о влиянии антидепрессивных препаратов различной химической структуры на активность МАО мозга быка в условиях *in vitro* по трем субстратам: 5-ОТ, НА (оба субстрата МАО-А и 2-ФЭА (субстрат МАО-Б)). Из табл. 1 видно, что ипрониазид является наиболее активным из изученных препаратов ингибитором МАО. В концентрации 10 мкМ он практически полностью блокирует серотониндезаминазную активность митохондрий мозга быка и примерно вдвое менее активно снижает скорость деаминации НА и 2-ФЭА. Таким образом, ипрониазид проявил некоторую избирательность по отношению к субстрату МАО-А-серотонину. Имипрамин, пиразидол и иноксан не уступали ипрониазиду по степени антимоноаминоксидного действия. Однако, имипрамин не проявлял субстратной избирательности, тогда как пиразидол и иноксан, как и в работах других авторов (Васильевых и др., 1979; Машковский и соавт., 1981), активнее тормозили деаминацию субстратов МАО типа А, чем МАО типа Б. Полученное нами торможение МАО имипрамином по 2-ФЭА близко к таковому в работе Roth (1978), однако определенное отличие данных обусловлено, очевидно, видовой субстратной специфичностью МАО. Препараты моклобамид и виллоксазин содержат в молекуле гетероцикл морфолина, однако, в отношении влияния на активность МАО мозга быка эти вещества абсолютно не схожи. Так, моклобамид в концентрации 10 мкМ значительно тормозил деаминацию 5-ОТ и НА и практически не оказывал влияния на скорость 2-фенилэтиламидеаминазной реакции, являясь высокоизбирательным ингибитором МАО типа А. Виллоксазин напротив, в концентрации 100 мкМ несколько снижал только деаминацию НА, не оказывая влияния на деаминацию других субстратов МАО. Приведенные данные согласуются с результатами других исследователей, также показавших избирательность действия моклобамидов на деаминацию 5-ОТ в мозге крысы и мыши (Kamijo et al., 1982) и отсутствие влияния виллоксазина на деаминацию тирамина в мозге мыши (Greenwood, 1975). Как видно из табл. 1, зимелидин в концентрации 100 мкМ слабо подавлял деаминацию НА и 2-ФЭА, не влияя на деаминацию 5-ОТ. Его метаболит норзимелидин в той же концентрации был несколько активнее своего предшественника в отношении всех изученных субстратов МАО.

Анализируя данные об ингибирующем влиянии антидепрессантов на активность МАО мозга, необходимо отметить, что интимные механизмы этого действия остаются мало изученными. Исследование кинетики ингибирования ипрониазидом деаминации тирамина в печени крысы показало, что действие препарата относится к конкурентному типу (Горкин, Кривченкова, 1964); в мозге свиньи ипрониазид также взаимодействовал с активным центром МАО, окисляясь до гидразона (Горкин, 1981). Фенелзин также конкурентно ингибировал активность МАО, что, по данным Andree и Clark (1982), харак-

Таблица 1. Влияние антидепрессантов на активность МАО мозга быка ($M \pm m$)

Препарат	Конц-ия, мкМ	Торможение МАО, %		
		5-ОТ	НА	2-ФЭА
Контроль	0	0	0	0
Ипрониазид	10	87 ± 13	48 ± 5	40 ± 4
Имипрамин	10	55 ± 5	44 ± 5	62 ± 6
Пиразидол	10	77 ± 7	77 ± 8	50 ± 5
Инказан	10	70 ± 7	62 ± 6	50 ± 7
Вилоксазин	100	1 ± 0,7	44 ± 5	16 ± 1
Зимелидин	100	5 ± 0,1	34 ± 3	30 ± 2
Норзимелидин	100	30 ± 3	56 ± 6	39 ± 4
Моклобамид	10	52 ± 5	45 ± 5	11 ± 2

Примечание: За 100% приняты активности – $1,95 \pm 0,05$, нмоль 5-ОТ на 1 мг белка за 1 мин; $2,78 \pm 0,04$ нмоль 2-ФЭА на 1 мг белка за 1 мин; $2,46 \pm 0,03$ нмоль НА на 1 мг белка за 1 мин.

терио и для хлоргидра- и депренила. Пиразидол – обратимый избирательный ингибитор МАО-А – неконкурентно ингибирует МАО по тирамину, конкурентно – по дофамину, и по смешанному типу – по 5-ОТ (Машковский и соавт., 1981). Изучен также механизм антимоноаминоксидазного действия квилазина, который обратимо и конкурентно ингибирует дезаминирование кинурамина в мозге и тормозит окисление 5-ОТ по смешанному типу (Green et al., 1976).

С точки зрения изучения ингибирующего действия на МАО среди веществ, представленных в табл. 1, наибольший интерес представляет моклобамид, высокоизбирательный ингибитор МАО-А в мозге быка, а также мыши и крысы (Kamijo et al., 1982). По нашим данным, этот препарат тормозит дезаминирование 5-ОТ по бесконкурентному типу, что свидетельствует о повышении им сродства МАО к субстрату, но также и о торможении препаратом распада фермент-субстратного комплекса. Таким образом, моклобамид не взаимодействует с активным центром МАО как таковым, воздействуя лишь на фермент-субстратный комплекс. Угнетение моклобамидом дезаминирования 5-ОТ было полностью обратимым, что сближает этот препарат с ингибиторами МАО другой структуры – пиразидолом и инказаном, проявляющими, однако, другой тип ингибирования дезаминирования 5-ОТ в мозге.

2. Антимоноаминоксидазная активность антидепрессантов в условиях *in vivo*

Оценка степени ингибирования МАО антидепрессантами в экспериментах *in vitro* важна для установления самого факта возможного воздействия на МАО того или иного препарата, для предварительного выявления преимущественного влияния антидепрессантов на дезаминирование какого-либо из субстратов МАО. Дальнейшим этапом исследования является изучение антимоноаминоксидазного действия препаратов в условиях целого организма.

В настоящее время антимоноаминоксидазная активность типичных ингибиторов МАО в условиях *in vivo* изучена достаточно подробно. При введении крысам ипролизид (100 мг/кг) и нивламид (125 и 300 мг/кг) активность МАО мозга полностью блокировалась спустя 2-3 часа после инъекции и восстанавливалась лишь спустя 14 суток (Kovacs, Telegdy, 1978). Столь же продолжительным воздействием на дезаминирование нейромедиаторных моноаминов обладают и другие необратимые ингибиторы МАО (фенелзин, фенипразин и др.). В отличие от необратимых ингибиторов МАО, пиразидол в условиях *in vivo* в дозах 25-75 мг/кг вызывает дозозависимое угнетение дезаминирования биогенных аминов в мозге крысы уже спустя 30 мин после введения, а через 24 часа эффект исчезает (Машковский и соавт., 1975). Аналогичным характером воздействия на МАО мозга обладает и инказан (Машковский и соавт., 1983). Оба препарата более выражено угнетают дезаминирование субстратов МАО-А, чем МАО-В. Проявляет избирательность в отношении МАО-А и гармалин (30 мг/кг), полностью подавляющий дезаминирование 5-ОТ в мозге крысы и не влияющий на дезаминирование 2-ФЭА (Fuller et al., 1981). Активным ингибитором МАО-А по 5-ОТ оказался моклобамид, в дозах 0,1-20 мг/кг подавлявший активность фермента в мозге крысы и мыши (Kamijo et al., 1982).

В отношении влияния трициклических и атипичных антидепрессантов на активность МАО в условиях *in vivo* имеется гораздо меньше сведений. Так, например, Fuller и Hemrick (1979) считают, что в дозах, тормозящих обратный нейрональный захват моноаминов (30 мг/кг) имипрамин не связывается с активным центром МАО, так как он не конкурировал с паргиллином. При длительном введении крысам имипрамин и амитриптилин (20 мг/кг) снижали уровень в мозге 3-метокси-4-оксифенилгликоля, что может свидетельствовать как о торможении дезаминирования, так и метилирования НА, так как указанный метаболит является продуктом реакции медиатора последовательно с участием МАО и катехол-О-метилтрансферазой (Nielsen, Braestrup, 1977). Имипрамин и кароксазон при хроническом введении людям не оказывали влияния на МАО тромбоцитов людей, что отличало эти препараты от трициклического, подавлявшего активность фермента в дозе 20 мг/кг (Moretti et al., 1981). Cooper et al., (1979), однако, не обнаружили влияния на трициклических антидепрессантов, ни трициклического, ни атипичного на активность

МАО при лечении депрессий. При лечении людей зимеландином (200 мг/кг) и амитриптилином (150 мг/кг) снижения активности МАО тромбоцитов также не было выявлено (Reveley et al., 1979). Таким образом, имеющиеся данные о влиянии трициклических и атипичных антидепрессантов на активность МАО в условиях *in vivo* трудно сопоставить между собой вследствие различий доз препаратов, объектов исследования, сроков взятия материала и исследуемых субстратов.

По нашим данным, через 2 часа после введения пиразидол (25 мг/кг) тормозил дезаминирование 5-ОТ в гомогенатах мозга крысы на 60-70%, что согласуется с полученными ранее данными, М.Д. Машковского и соавт (1975). Имипрамин (3 мг/кг) на 20% угнетал дезаминирование 5-ОТ и активно подавлял дезаминирование 2-ФЭА (на 80%) в мозге крысы, проявляя, таким образом, как и в опытах *in vitro* (табл. 1), избирательность в отношении субстрата МАО типа Б. Выявленное нами торможение активности МАО имипрамином в мозге крысы в условиях *in vivo* свидетельствует о важности выбора объекта исследования при изучении антимонаминоксидазной активности препаратов, а также о возможности наличия еще одного компонента в нейрохимическом спектре этого трициклического антидепрессанта.

3. Изменение баланса моноаминов в мозге – интегральный показатель нейрохимических сдвигов при введении антидепрессантов

После открытия антимонаминоксидазной активности ипрониазида (Zeller, Varaky, 1952) было показано, что этот препарат при введении животным повышает содержание в мозге НА и 5-ОТ (Spector et al., 1958), что дало повод предположить, что антидепрессивный эффект этого и других подобных препаратов связан с указанными нейрохимическими эффектами. Первичным движком при введении ингибиторов МАО считают блокаду окислительного дезаминирования моноаминов, в результате чего повышается их интранейрональная концентрация, что, в свою очередь, ведет к падению скорости свободной диффузии и увеличению содержания медиаторов в пулах (Brodie, Shore, 1957); Ипрониазид, как показано многими исследователями, изменяет в основном уровень 5-ОТ в мозге: так, при введении препарата в дозах 25-250 мг/кг крысам и кроликам содержание медиатора повышалось уже через 2-3 часа после введения, однако максимальный эффект препарата отмечался спустя 12-24 часа, когда уровень 5-ОТ возрастал в 2-3 раза по сравнению с контролем (Geu, Pletcher, 1961; Vial et al., 1976). Высокие уровни 5-ОТ в мозге при введении ипрониазида сохраняются в течение длительного времени (до 4 суток) после инъекции (Garattini, Valzelli, 1965), однако антимонаминоксидазное действие препарата обладает значительно большей продолжительностью – до 14 суток после введения (Машковский и соавт, 1983). При повторном введении ипрониазида также наблюдается повышение концентрации 5-ОТ в перед-

нем мозга и стволе мозга, особенно заметное на 3 день после начала курса, однако, на 4 день уровень 5-ОТ в стволе мозга возвращался к норме (Жариков и соавт., 1976). Аналогичные изменения под действием ипрониазида показаны этими же авторами и для НА и ДА. Однако, по данным Geu и Pletcher (1961), повышение уровня НА было менее выраженным, чем рост концентрации 5-ОТ в мозге крысы. В мозге кролика не удалось обнаружить изменения содержания НА под действием ипрониазида. В гипофизе крысы (Sundberg et al., 1980) также не выявлено изменения уровня НА при введении этого препарата.

Подобно ипрониазиду, иналамид (125-300 мг/кг) вызывает значительное повышение уровня 5-ОТ в мозге крысы, составляющее через 4 часа после введения 200-250%, а через 6 часов - 300% от контрольного уровня медиатора (Kovacs, Telegdy, 1978). Аналогичный эффект на содержание 5-ОТ в мозге оказывает и паргиллин, в дозах 75-100 мг/кг через 1,5-2 часа после введения в 1,5-2 раза повышавший уровень медиатора в стриатуме в целом мозге крысы, а также неокортексе мыши (Reinhard et al., 1980; Lackovic et al., 1981). При введении паргиллина крысам отмечено более чем 50%-ное снижение концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты (ОИУК) в мозге (Reinhard et al., 1980). Обратимые ингибиторы MAO также вызывают изменения содержания биогенных моноаминов и их метаболитов в тканях мозга. Гармалин, например, в дозе 30 мг/кг через 2-4 часа после введения на 90% снижал уровни основных метаболитов ДА - гомованилиновой (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной (ДОФУК) кислот в мозге крысы (Fuller et al., 1981), а пиразидол (50 мг/кг) через 1 час после введения повышал концентрацию ДА в среднем мозге и гипоталамусе животных, не оказывая существенного влияния на уровень НА (Бельтюкова, 1980). Однако, не только типичные ингибиторы MAO приводят к изменению содержания нейромедиаторов в мозге. Этим свойством, по данным многих авторов, обладают и трициклические антидепрессанты. Так, Leonard (1978) обнаружил, что в дозе 20 мг/кг имипрамин и амитриптилин замедляли оборот НА и 5-ОТ в мозге крысы, а Nielsen и Braestrup (1977) выявили снижение концентрации метаболита НА 3-метокси-4-оксифенилгликоля (МОФГ) при хроническом введении имипрамина. По данным Voigtlander Losey (1978), имипрамин (80 мг/кг) восстанавливал также уровни НА и адреналина, сниженные введением 6-оксидофамина, в мозге крысы. При введении низких доз хлоримипрамина (1,8-16,2 мг/кг) понижался оборот 5-ОТ в различных отделах мозга крысы (Marco, Meek, 1979). Тетрациклический антидепрессант миансерин (20 мг/кг), как показано Leonard (1978), ускоряет оборот НА в мозге крысы, а по данным Maj et al. (1978), снижает уровень ОИУК, не влияя на содержание 5-ОТ. Мощный ингибитор обратного захвата моноаминов зимелдин (3 мг/кг) снижал оборот ДА в хвостатом ядре мозга крысы (Fuxe et al., 1977).

Обнаружение изменений в балансе моноаминов и их метаболитов в мозге при введении того или иного антидепрессанта само по себе является важным звеном в раскрытии механизма действия препарата

Таблица 2. Влияние антидепрессантов на дезаминирование и обратный синаптосомальный захват моноаминов в мозге

Препарат	Дезаминирование 5-ОТ	Захват 5-ОТ	Дезаминирование НА	Захват НА	Дезаминирование 2-ФЭА	Захват ДА	Захват ГАМК
Имипрамин	++	++	+	+	++	+	+
Пиразидол	++	+	++	+	++	+	+
Инказан	++	++	++	-	++	-	+
Зимелидин	-	++	-	+	-	+	+
Норзими- лидин	-	++	+	+	-	+	+
Вилоксазин	-	+	-	+	-	+	+
Ипроназид	++	-	+	-	+	-	-
Моклобамид	++	-	+	-	-	-	-

Примечание: ++ ингибирование на 50-100%; + ингибирование на 5-50%; - нет эффекта в концентрации 50 мкМ.

на нейрохимическом уровне. Однако, основная сложность заключается в трактовке полученных результатов. Если в случае типичных ингибиторов МАО можно предположить, что замедление оборота биогенных аминов в ЦНС является следствием угнетения процесса их дезаминирования, то аналогичные изменения уровней моноаминов под влиянием трициклических и атипичных АД объяснить значительно сложнее. Действительно, снижение скорости обратного транспорта медиаторов через пресинаптическую мембрану (основной нейрохимический эффект трициклических АД) затрудняет доступ молекул моноаминов к МАО, находящейся в основном, в пресинаптической мембране. Внешне (по уровню моноаминов и их метаболитов в мозге) это выразится как снижение скорости дезаминирования биогенных аминов в мозге. Однако, известно, (см. табл. 1), что трициклические АД помимо торможения, обратного синаптосомального захвата моноаминов, угнетают и активность МАО мозга, причем в значительной степени, в это должно учитываться при анализе влияния препаратов данной группы на уровень моноаминов и их метаболитов в ЦНС.

Таким образом, содержание моноаминов и их метаболитов в мозге является интегральным показателем, отражающим сложную динамику взаимосвязанных изменений многих нейрохимических процессов. Изменение под влиянием АД балансов моноаминов в структурах мозга свидетельствует не только о степени активности ферментных систем, участвующих в катаболизме нейромедиаторных моноаминов, но и является результатом нарушения транспортных процессов в мозге. В связи с этим становится очевидной важность изучения влияния АД на процесс обратного синаптосомального захвата моноаминов в сое-

динении о двинными об антимоноаминоксидазной активности препара- тов. Результаты подобного изучения могли бы быть основой для ко- личественной оценки роли каждого из указанных нейрохимических эф- фектов в механизме действия того или иного препарата. Выявление на этом уровне различий между типичными ингибиторами МАО, три- цикликами и атипичными АД способствовало бы уточнению механиз- мов их фармакологического эффекта.

4. Влияние антидепрессантов на обратный синаптосомальный захват нейромедиаторных моноаминов

Изучению влияния АД (особенно трициклической структуры) на обратный синаптосомальный транспорт нейромедиаторных моноаминов посвящено большое количество экспериментальных исследований. Вы- явлено, например, что для трициклических третичных аминов наиболее характерным является угнетение синаптосомального захвата 5-ОТ, в трициклические антидепрессанты, относящиеся по химической струк- туре к вторичным аминам, активнее ингибируют захват НА (Hullie- ter et al., 1978; Tukslainen, 1981). Показана селективность дейст- вия имолидина, тразодона и доксепина на синаптосомальный захват 5-ОТ в мозге животных (Jamnický et al. 1980, Risch, Janowsky, 1981; Carlsson, 1982), а также избирательное угнетение захвата НА дезипрамином и виллоксазином (Blackburn et al., 1978, Martin, 1978; Waldmier, 1982). Однако, данные об избирательности действия вышеперечисленных препаратов на какой-либо один из видов захвата моноаминов в мозге подвергаются сомнению другими авторами, исполь- зовавшими в своих работах неодинаковые условия и объекты исследо- вания (Taylor, Ho Beng, 1978; Jones, Roberts, 1979).

Для получения возможности сравнения ингибирующих эффектов различных АД в отношении захвата моноаминов нами было проведе- но исследование обратного захвата медиаторов на одном объекте (грубая синаптосомальная фракция мозга крысы), в стандартных ус- ловиях инкубации и при концентрациях медиаторов, близким к вели- чинам K_M . Это исследование позволило не только выявить спектр влияния каждого из изучаемых препаратов на различные виды зах- вата, но и сопоставить полученные данные с результатами изучения антимоноаминоксидазной активности этих же веществ (табл. 1). Как видно из суммарной таблицы 2, препараты имипрамин, пипразидол и ин- казан характеризуются широким спектром нейрохимических эффектов, оказывая значительное влияние как на дезаминирование, так и на обратный синаптосомальный транспорт моноаминов. Ведущим нейро- химическим компонентом для этих препаратов, по-видимому, явля- ется серотонинергический, что проявляется как в ингибировании захвата, так и в подавлении дезаминирования этого медиатора. Нес- мотря на определенное сходство, у этих препаратов имеются и раз- личия во влиянии на исследованные параметры мозга. Так, инказан, например, селективно воздействует на обратный захват 5-ОТ, что не характерно для имипрамина и пипразидола. Кроме того, указанные

ДА могут иметь различные интимные механизмы ингибирования процессов инактивации нейромедиаторов, однако этот вопрос требует специального изучения. На примере имидамина можно проследить взаимосвязь между угнетением обратного захвата, дезаминирования моноаминов и изменением баланса моноаминов в мозге. По данным Leonard (1978), имидамин замедляет оборот 5-ОТ и НА в мозге крысы, что в полной мере коррелирует с влиянием на дезаминирование и обратный захват указанных биогенных аминов (табл. 2). Однако, невозможно определить, за счет угнетения какого из данных процессов происходит нарастание уровня медиаторов в мозге — в результате торможения захвата или вследствие блокады активности МАО. Возможно также, что характерный сдвиг баланса моноаминов под действием имидамина вызван именно суммой указанных ингибирующих эффектов препарата. В отношении пиразидола имеются сведения о повышении им уровня ДА в мозге, что может быть обусловлено как показанным нами угнетением захвата медиатора (табл. 2), так и возможным действием препарата на МАО по ДА. Как видно из табл. 1, пиразидол значительно угнетал дезаминирование 2-ФЭА, субстрата МАО-Б, который участвует (частично) и в дезаминировании ДА, поэтому вполне вероятно аналогичное действие этого антидопрессанта и на окисление ДА.

Характерной чертой виллоказина явилось отсутствие влияния на активность МАО в опытах *in vitro* при значительном торможении скорости обратного захвата всех исследованных нейромедиаторов (табл. 2). В этой связи представляется особенно важным изучение действия виллоказина на уровень моноаминов в мозге, что, возможно, позволит различить по этому показателю ингибиторы захвата моноаминов и комплексные ингибиторы МАО и захвата (типа имидамина). Для зимелидина и норзимелидина основным нейрохимическим эффектом можно считать угнетение скорости обратного синаптосомального транспорта 5-ОТ (табл. 2; Carlsson, 1982), однако, эти препараты активны и в отношении других видов захвата, что сопровождается отсутствием или слабым действием на дезаминирование медиаторов-моноаминов. По данным Fuxe et al. (1977), зимелидин замедляет оборот ДА в мозге крысы, что, вероятнее всего, связано с блокадой обратного захвата ДА, что ограничивает его доступ к МАО, находящейся в нервном окончании. Выраженное действие зимелидина и норзимелидина на дезаминирование ДА вряд ли возможно, учитывая отсутствие подобного эффекта на дезаминирование других исследованных субстратов МАО (табл. 1, 2). По данным табл. 2 можно судить об определенном оходстве ипрониазида и моклобамиды, проявляющемся в сильном воздействии на дезаминирование 5-ОТ при менее значительном эффекте в отношении других исследованных субстратов МАО. Антимоноаминоксидазная активность данных препаратов сочетается с отсутствием влияния их на обратный синаптосомальный транспорт моноаминов. В данном случае повышение уровня 5-ОТ в мозге крысы, показанное при введении этих препаратов (Жариков и соавт., 1976; Kamijo et al., 1982) можно считать следствием только угнетения активности МАО.

Очевидно, что недостаточное количество экспериментальных данных по изменению уровня моноаминов в мозге при введении АД не позволяет сделать исчерпывающие выводы о наличии или отсутствии полных корреляций во влиянии препарата на МАО, обратный захват моноаминов и их баланс в мозге, однако углубленные исследования в этом направлении способствовали бы расширению представлений об интимных нейрохимических механизмах действия антидепрессивных средств различной химической структуры и фармакологических свойств.

Таблица 3. Константы ингибирования синаптосомального захвата моноаминов антидепрессантами

Вещество	Константа ингибирования, мкМ		
	НА	ДА	5-ОТ
Конкурентные ингибиторы			
Зимелидин	67 ± 14	61 ± 9	0,6 ± 0,1
Норзимелидин	-	-	0,08 ± 0,01
Вилоксазин	71 ± 15	227 ± 29	54 ± 6
Неконкурентные ингибиторы			
Имипрамин	150 ± 30	55 ± 6	3 ± 1

Примечание: В таблице приведены средние значения констант ингибирования синаптосомального захвата моноаминов антидепрессантами и их доверительные интервалы (P = 0,05).

Важным дополнением к данным о нейрохимических эффектах антидепрессантов являются результаты кинетического анализа ингибирующих эффектов препаратов. Кинетический анализ ингибирования АД активности МАО и обратного захвата моноаминов могут, по-видимому, способствовать решению вопроса о том, за счет торможения какого из данных процессов увеличиваются концентрации моноаминов и уменьшаются концентрации их метаболитов в мозге при введении антидепрессивных средств. Как видно из таблицы 3, зимелидин и норзимелидин являются конкурентными ингибиторами обратного синаптосомального захвата 5-ОТ. На примере зимелидина отчетливо видна избирательность этих препаратов в отношении угнетения обратного захвата 5-ОТ. Вилоксазин, также конкурентный ингибитор обратного захвата моноаминов (табл. 3), имеет значительно меньшее сродство к переносчику ДА, чем к переносчикам 5-ОТ и НА, для которых КИ этого препарата имеют близкие значения. Имипрамин, как видно из табл. 3, оказался неконкурентным ингибитором обратного

2020

синапсосомального транспорта нейромедиаторных моноаминов, более активно угнетающим захват 5-ОТ. Принимая во внимание данные Н.А. Авдулова и соавторов (1982) о мембранотропных эффектах имипрамина и его влияния на липидную фазу мембран, можно предположить, что полученный тип неконкурентного ингибирования имипрамином обратного захвата моноаминов объясняется его необратимым мембранотропным действием. Этот вывод приобретает особенно важное значение, если учесть вышеприведенные рассуждения о взаимосвязи влияния имипрамина на обратный захват, дезаминирование и баланс моноаминов в мозге. Если действительно имипрамин обладает необратимым мембранотропным эффектом, то это может объяснить как торможение препаратом активности МАО, так и обратного захвата моноаминов и, как следствие угнетения процессов инактивации — повышение уровня моноаминов в мозге.

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ МЕМБРАНОТРОПНОСТЬЮ И ВЛИЯНИЕМ НА НАКОПЛЕНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ СИНАПСОСОМАМИ РЯДА АНТИДЕПРЕССАНТОВ РАЗЛИЧНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

Н.А. Авдулов

1. Мембранотропные эффекты психотропных средств

Успешное развитие современной фармакологии в значительной степени определяется расширением и углублением молекулярно-биологических исследований. Одним из актуальных вопросов, стоящих на повестке дня, является изучение взаимодействия фармакологических веществ с клеточными мембранами. В настоящее время жидкостно-мозаичная модель биологических мембран (Singer, Nicholson, 1972) является уже общепризнанной, хотя, как показывает практика, и она не полностью отражает структуру этого биологического объекта (Robertson, 1981). Возросший интерес ученых к мембранам клеток и расширение исследований в этом направлении позволяет говорить о возникновении новой науки — мембранологии (Бергельсон, 1982). В рамках этого направления многие представления о функциональной значимости компонентов мембран подверглись пересмотру. В частности, показано, что липидная фаза мембран отличается от простого жирного растворителя (Simon et al., 1979) и имеет четкую структурную организацию и функции (Ивков, Берестовский, 1982).

К настоящему времени накоплены уже некоторые данные о взаимодействии фармакологических препаратов с липидами мембран. Так, для β -адренергических лигандов установлено как связывание с β -рецепторами, так и с мембранными липидами, причем ЭД₅₀ препаратов по этому тесту (вытеснение диэтилоэтилпреилола с неспецифических мест связывания) коррелирует с их относительной гидрофобностью. Показано, что кардиотоксические эффекты некоторых соединений коррелируют с их влиянием на фосфатидилсериновый гидролиз (Fletcher et al., 1982). Трициклические психотропные препараты связываются с липидной фазой биологических мембран (Авдулов и др., 1981), причем располагаются в разных зонах бислоя: антидепрессанты — в зоне полярных головок липидов, а нейролептики фенотиазинового ряда — в области гидрофобных хвостов липидных молекул (Zimmer, Schulze, 1981). Предполагают, что для некоторых анестетиков и конвульсантов существует нестеричекий механизм специфического действия, связанный с их различной растворимостью в липидных доменах разного состава (Laudau et al., 1978). Исследования с применением липидных спинных меток указывают на резкое угнетение подвижности метки, что говорит об уплотнении структуры мембраны под действием психотропных препаратов и позволяет считать основным эффектом этих соединений в их действии на клеточную мембрану изменение структуры ее липидной

части (Лаврецкая и др., 1980). При сравнении действия лекарственных средств на активность Са, Mg АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулууме и в очищенных препаратах фермента в первом случае выявляется значительно больший эффект, что также свидетельствует о преобладающем влиянии психотропных препаратов на мембрану, а не на сам мембранный фермент (Лаврецкая и др., 1980). Известно, что липидные препараты, содержащие фосфатидилинозитол и фосфатидилэтаноламин способны "различать" d и l изомеры норадреналина (Ochoa et al., 1972). Показано снижение связывания ³H-дигидроальпренолола с мембранами эритроцитов лягушки после обработки последних фосфолипазами А, С и D, что также указывает на возможное участие липидов в распознавании адренергических лигандов (Loh, Low, 1980). Состояние липидного окружения играет важную роль в функционировании бенздиазепинового и ГАМК-рецепторов (Ueno, Kiriyama, 1981; Toffano et al., 1981). Показано, что активность Na, K-АТФ-азы связана с состоянием мембранных липидов (Griham, Barnett, 1973). Мембранные липиды играют также важную роль в функционировании аденилатциклазного комплекса (Сватов, 1982).

В настоящее время для исследования взаимодействия различных соединений с мембранами и их компонентами применяется метод флуоресцентных зондов — один из частных методов современной биофизики. Число биологически активных соединений, мембранотропность которых оценивалась этим методом, приближается к восьмидесяти и продолжает неуклонно возрастать. Флуоресцентные зонды использовались и при оценке мембранотропности психотропных препаратов, в частности аминазина (Christian, 1973), фенотиазина (Christian, 1973), имипрамина (Григорьева, Добрецов, 1976) и др. Сопоставление параметров связывания и других физико-химических характеристик разнородных веществ, биологическое действие которых основано на качественно различном молекулярном механизме действия часто не имеет большого смысла, однако в пределах серии родственных соединений сродство к мембране очень часто коррелирует с биологической активностью (Добрецов и соавт. 1979). Так, аминазин влиял на флуоресценцию АНС в синапсосомах во много раз сильнее, чем биологически мало активный аминазин-сульфоксид; отмечена корреляция между влиянием ряда соединений на гидроксилирование в микросомах и на флуоресценцию АНС; ингибиторы ацетилхолиновых рецепторов увеличивали флуоресценцию АНС в мембранах электрического органа ската, тогда как агонисты не оказывали подобного действия (Владимиров, Добрецов, 1980).

Влияние на нейрональный транспорт моноаминов через пресинаптические мембраны нейронов считают важным компонентом механизма действия антидепрессантов различных химических групп (Jirkovský, Lippman, 1978; Машковский и соавт. 1983). Предполагают также, что активность гипотетического переносчика медиаторов сопряжена с работой Na-K-АТФазы. Как указывалось ранее, активность этого фермента существенно модулируется состоянием мембранных липидов (Griham, Barnett, 1973). В этой связи определенным интересом представляло исследовать взаимодействие антидепрессантов различных хи-

мических групп с липидными мембранами и сопоставить полученные характеристики с влиянием этих препаратов на накопление нейромедиаторов синапсами мозга крыс, что и составило предмет нашего исследования.

2. Взаимодействие антидепрессантов различного химического строения с модельными фосфолипидными мембранами

Модельные бислойные липидные мембраны (липосомы) получали по методу Vatzri Corn (1973). Липосомы имели одну бислойную оболочку. Взаимодействие антидепрессантов различного химического строения с этими мембранами изучали методом флуоресцентных зондов как описано ранее (Авдулов и соавт., 1981). В качестве зонда использовали люминисцентную метку 1-анилинафталин-8-сульфокислоту (АНС).

Из полученных данных (табл. 1) видно, что все исследованные антидепрессанты связываются с модельными мембранами, а также изменяют плотность поверхностного заряда мембран. Об этом можно судить по константам связывания препаратов с мембранами (K_c), по суммарному сродству препаратов к мембранам ($K_c N$), а также по показателю f_n , отражающему на основании дискретной интерпретации теории Гуи-Чепмена влияние препаратов на плотность поверхностного заряда мембран (Владимиров, Добрецов, 1980). Бициклический антидепрессант бифураллин лучше других препаратов связывается с мембранами, а наибольшее влияние на плотность поверхностного заряда мембран оказывают трициклические антидепрессанты. Исследованные препараты изменяют также K_c и N АНС (табл. 2).

Таблица 1. Характеристики взаимодействия антидепрессантов с модельными мембранами

Препарат	K_c	N	$K_c N$	f_n
Имипрамин	0,137	65	9,069	0,5
Десметилимипрамин	0,116	56	6,496	0,5
Хлоримипрамин	0,234	82	19,188	0,625
Бифураллин	0,279	22	6,138	0,25
Пяразидол	0,041	115	4,715	0,375

Примечание: K_c - константа связывания, мкМ^{-1} ; N - число центров связывания, мкМ/литр ; $K_c N$ - суммарное сродство к мембране; f_n - влияние на плотность поверхностного заряда, %.

Проведенные исследования позволяют также определять примерное расположение изученных препаратов в липидном бислое. Скорее всего, антидепрессанты располагаются в области полярных головок липидов, где располагается и АНС (рис. 15). У препаратов группы имип-

Таблица 2. Изменение некоторых характеристик связывания АНС с мембраной в присутствии 10 мкМ антидепрессантов

Препарат	K_c	N	$K_c N$
Контроль (АНС)	0,02	69	1,28
Имипрамин	0,07*	30*	1,96*
Десметилимипра- мин	0,05*	34*	1,64*
Хлоримипрамин	0,04*	38*	1,66*
Бефуралин	0,02	37*	0,8
Пиразидол	0,03	29*	1,01

Примечание: * - $P = 0,05$; обозначения как в таблице 1.

прамина в бислой входит трициклическая система, а боковая цепь направлена в сторону водной фазы. О таком расположении соединений в мембране свидетельствует и то, что деметилирование у азота в боковой цепи в случае десметилимипрамина практически не отражается на связывании, а введение хлора в трициклическую систему (хлоримипрамин) повышает мембранотропность соединения. Наши данные совпадают с результатами других исследователей, показавших с применением спинных меток, что трициклические антидепрессанты располагаются в области полярных головок липидов, в то время, как нейрорепелтики фенотиазинового ряда внедряются в бислой глубже, в зону гидрофобных хвостов липидных молекул (Zimmer, Schulze, 1981).

Исследуя взаимодействие препаратов с липидными мембранами необходимо было выяснить не является ли их связывание с липосомами простым переходом из воды в более гидрофобную среду. Поэтому мы оценили относительную гидрофобность антидепрессантов по коэффициентам их распределения в двухфазной водно-органической системе *n*-октанол-вода и сравнивали их с характеристиками мембранотропности соединений.

Полученные значения коэффициентов распределения препаратов и их натуральные логарифмы, отражающие относительную гидрофобность веществ, представлены в табл. 3. Имипрамин, десметилимипрамин и пиразидол обладают более выраженным сродством к воде ($K_p < 1$), а хлоримипрамин и бефуралин - к октанолу ($K_p > 1$). Сопоставление характеристик мембранотропности и гидрофобности соединений (табл. 4) показало, что константы связывания препаратов с мембранами определяются их относительной гидрофобностью, однако другие характеристики мембранотропности антидепрессантов с их относительной гидрофобностью не связаны, что совпадает с литературными данными (Simon et al., 1979; Владимиров, Добрецов, 1980).

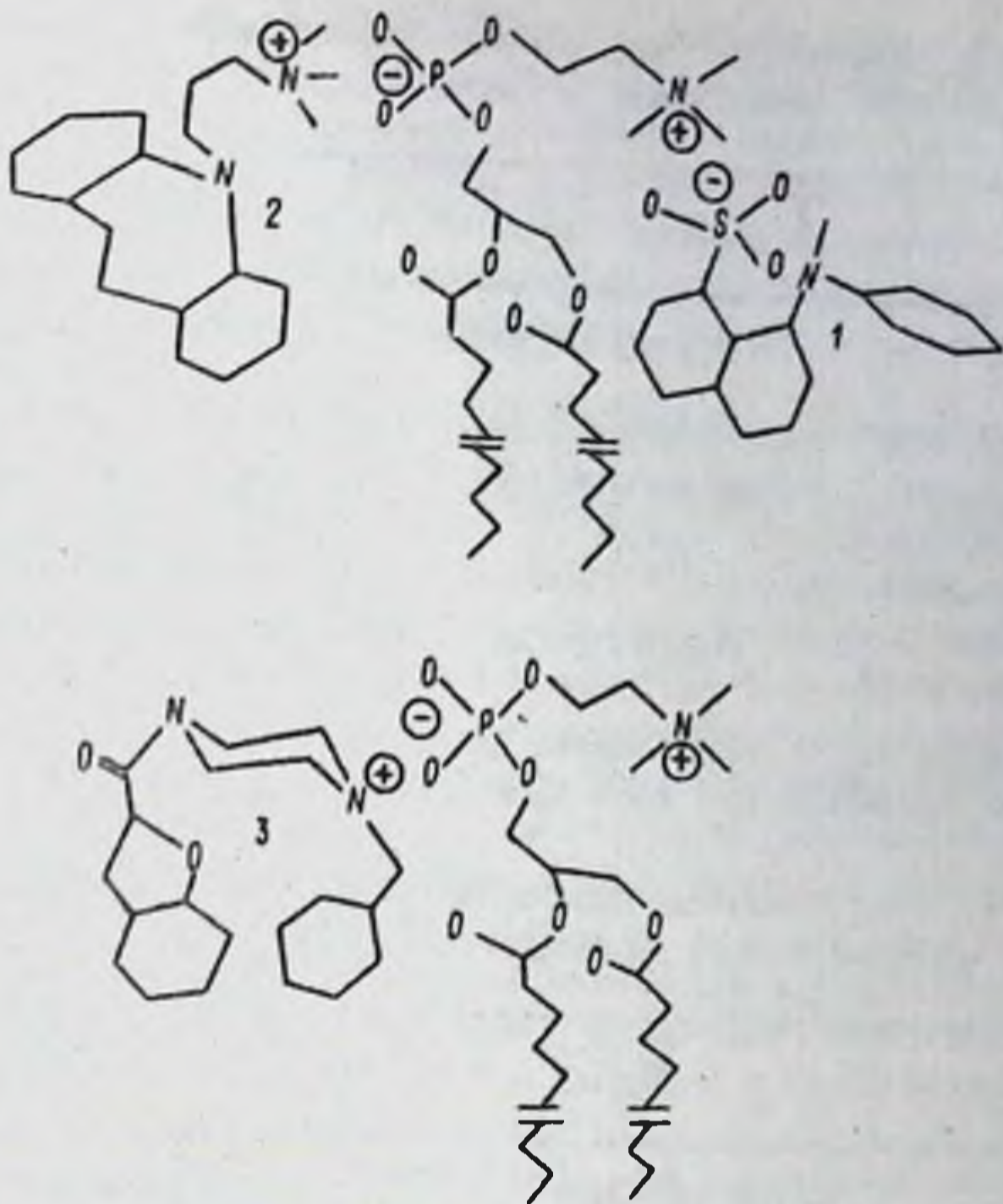


Рис. 15. - Предполагаемое расположение исследованных антидепрессантов в модельных липидных мембранах: 1) АНС; 2) ИМИ; 3) бефуралин

Следовательно, взаимодействие антидепрессантов различных химических групп с модельными липидными мембранами отличается от их простого перехода из воды в органический растворитель.

Наши исследования показали, что антидепрессанты различных химических групп встраиваются в липидную фазу мембраны в зоне полярных головок липидов и, следовательно, могут оказывать влияние на активность мембраносвязанных ферментов и транспортных систем. Поэтому интересным представлялось сопоставить характеристики мембранотропности препаратов с их влиянием на накопление нейромедиаторов синапсомами мозга крыс.

3. Сопоставление характеристик мембранотропности антидепрессантов различных химических групп с их влиянием на накопление медиаторов синапсомами

Важным компонентом в механизме действия трициклических антидепрессантов считают их способность ингибировать *in vitro* обратный захват норадреналина (Dengler et al., 1961), дофамина (Horn et al., 1971) и серотонина (Schacht, Neptner, 1974). Имипрамин бло-

Таблица 3. Характеристики распределения антидепрессантов в системе октанол - вода

Соединение	K_p	$\ln K_p$
Имипрамин	0.163 ± 0.023	-1.814 ± 0.127
Десметилмипрамин	0.168 ± 0.024	-1.784 ± 0.125
Хлоримипрамин	1.45 ± 0.11	0.372 ± 0.03
Бефуралли	3.79 ± 0.3	1.332 ± 0.09
Пиразидол	0.69 ± 0.06	-0.371 ± 0.03

Примечание: K_p - коэффициент распределения, $\ln K_p$ - натуральный логарифм коэффициента распределения.

Таблица 4. Сопоставление мембранотропности и относительной гидрофобности исследованных препаратов

	K_p	$\ln K_p$
K_c	$0.78 \pm 0.22^*$	0.66 ± 0.32
N	-0.6 ± 0.37	-0.26 ± 0.56
$K_c N$	-0.009 ± 0.58	0.18 ± 0.56
f_n	-0.63 ± 0.35	-0.45 ± 0.46

Примечание: по горизонтали - характеристики относительной гидрофобности препаратов (обозначения как в таблице 3), по вертикали - характеристики мембранотропности препаратов (обозначения как в таблице 1), $n = 5$, шифры в таблице - коэффициенты корреляции между показателями, * - $P = 0.05$.

кирует обратный захват катехоламинов и серотонина (Майсов, Толмачева, 1979). Десметилмипрамин блокирует захват указанных моноаминов и накопление серотонина тромбоцитами (Ross 1979; Riblet et al., 1979), а также усиливает высвобождение норадреналина (Raiteri et al., 1979). Хлоримипрамин считается избирательным блокатором серотонинового захвата синапсомы (Riblet et al., 1979) и тромбоцитами (Lassen et al., 1979), оказывая также выраженное ингибирующее влияние на захват норадреналина и дофамина (Randrup, Braestrup, 1977), а также усиливает высвобождение норадреналина срезами мозга (Raiteri et al., 1977).

Накопление медиаторов синапсомы мы изучали на грубой синапсомальной фракции мозга крыс (фракции P_2). Истинное накопление медиаторов вычисляли как разность между их накоплением при 37°C и при 0°C . Константы Михаэлиса вычисляли, обрабатывая

результаты по методу двойных обратных величин путем построения графиков Лайнувера-Берка. Полученные характеристики процессов хорошо совпадают с литературными данными (Snyder, Coyle, 1969; Раевский, Майсов, 1975; Майсов, Толмачева, 1980).

Эксперименты по изучению влияния антидепрессантов на накопление медиаторов синапсом проводили при концентрациях метки, равных $Kм/3$, что позволяло регистрировать конкурентное и неконкурентное ингибирование.

Изучение влияния времени инкубации на содержание метки в синапсом показало, что к 10-12 минуте процесс выходит на плато. В первые 5 минут инкубации идет активный обратный захват медиатора из срады синапсом, а в дальнейшем устанавливается динамическое равновесие между захватом и высвобождением нейротранмиттеров - так называемый гомообмен. Поэтому мы не могли точно утверждать, что регистрируемое нами изменение содержания медиатора в пробах при введении препаратов отражает ингибирование ими обратного захвата моноаминов, а не усиление высвобождения медиаторов и говорили лишь о снижении накопления последних грубой синапсомальной фракцией мозга крыс.

Выделение синапсом из среды инкубации и определение радиоактивности проб проводили методом жидкостного сцинтилляционного счета по модифицированному методу Snyder и Coyle (Snyder, Coyle, 1969).

Полученные нами результаты (табл. 5) совпадают с данными литературы (Машковский и соавт., 1979; Jirkovaky, Lippman, 1978) о том, что трициклические антидепрессанты группы имипрамина активно снижают накопление практически всех исследованных нейромедиаторов и нейроактивных аминокислот, в то время, как атипичные антидепрессанты снижают накопление лишь одного (бефуралин, тразодон, днказан) или двух (пипразидол, азафен) из исследованных моноаминов.

В свою очередь высокая активность препаратов по этому тесту в концентрации $.500 \text{ мкМ}$ (табл. 6) трудно рассматривать как специфичные.

Как указывалось ранее, в рядах препаратов с одинаковым или близким молекулярным механизмом действия часто удается выявить корреляцию между мембранотропностью и биологической активностью (Владимиров, Добрецов, 1980). Примером такого рода исследований может служить изучение связи между биологической активностью и мембранотропностью арифметических препаратов (Добрецов и соавт., 1979). Используя зонд 3-метоксибензантрон (МБА) и модельные фосфолипидные мембраны, авторы установили наличие тесной корреляционной зависимости между антиаритмической активностью 10 из 13 исследованных препаратов и их константами связывания с модельными фосфолипидными мембранами.

Отсутствие избирательности в нейрохимических эффектах большинства исследованных препаратов (ингибирование накопления не одного, а нескольких медиаторов) позволило предположить, что эти соединения в мембранах преимущественно влияют на липидный бислой, а не

Таблица 5. Влияние некоторых антидепрессантов в концентрации 50 мкМ на накопление нейромедиаторов грубой синапсосомальной фракцией мозга крыс

Препарат	Накопление нейромедиаторов (в % от контроля)				
	Норадреналин	Дофамин	Серотонин	ГАМК	Глутамат
Контроль	100 ± 10	100 ± 10	100 ± 9	100 ± 10	100 ± 9
Имипрамин	57 ± 6	69 ± 7	31 ± 2	78 ± 9	86 ± 4*
Десметилимипрамин	67 ± 7	61 ± 7	21 ± 3	77 ± 9	94 ± 10*
Хлоримипрамин	46 ± 5	64 ± 7	26 ± 4	55 ± 7	78 ± 10*
Бефуралин	75 ± 8	102 ± 11*	86 ± 10*	121 ± 15*	95 ± 10*
Тразадон	92 ± 10*	104 ± 10*	33 ± 4	96 ± 10*	101 ± 11*
Пиразидол	59 ± 6	87 ± 9*	71 ± 8	99 ± 15*	95 ± 10*
Инказан	104 ± 11*	99 ± 10*	35 ± 6	88 ± 10*	81 ± 10*
Азафен	102 ± 11*	90 ± 10*	77 ± 8	70 ± 10	78 ± 8
Азамин	82 ± 9*	99 ± 10*	94 ± 10*	84 ± 9*	97 ± 10*

Примечание: * - статистически незначимое ($P > 0,05$) отличие от контроля.

Таблица 6. Влияние некоторых антидепрессантов в концентрации 500 мкМ на накопление нейромедиаторов грубой синапсосомальной фракцией мозга крыс

Препарат	Накопление нейромедиаторов (в % от контроля)				
	Норадреналин	Дофамин	Серотонин	ГАМК	Глутамат
Контроль	100 ± 10	100 ± 10	100 ± 9	100 ± 10	100 ± 9
Имипрамин	45 ± 5	29 ± 3	18 ± 5	14 ± 2	42 ± 3
Десметилимипрамин	45 ± 5	47 ± 5	19 ± 2	12 ± 2	43 ± 6
Хлоримипрамин	34 ± 4	24 ± 3	22 ± 3	4 ± 1	23 ± 3
Бефуралин	51 ± 6	31 ± 4	30 ± 4	25 ± 5	35 ± 4
Тразадон	71 ± 9	77 ± 9	22 ± 3	91 ± 10*	100 ± 10*
Пиразидол	40 ± 5	50 ± 6	26 ± 3	31 ± 4	63 ± 7
Инказан	94 ± 10*	81 ± 9*	31 ± 4	49 ± 6	88 ± 7*
Азафен	56 ± 6	47 ± 5	36 ± 5	54 ± 6	72 ± 4
Азамин	54 ± 6	56 ± 6	29 ± 3	43 ± 5	73 ± 8

Примечание: * - статистически незначимое ($P > 0,05$) отличие от контроля.

Таблица 7. Значения коэффициентов корреляции и их стандартных ошибок между нейрохимическими и биофизическими характеристиками исследованных антидепрессантов

Медиатор	Концентрация препарата, мкМ	K_c	N	K_{cN}	r_p
Норадреналин	50	0.17 ± 0.48	-0.7 ± 0.25	$-0.8 \pm 0.18^*$	$-0.8 \pm 0.18^*$
	500	0.24 ± 0.47	$-0.8 \pm 0.18^*$	-0.7 ± 0.25	-0.76 ± 0.21
Дофамин	50	0.7 ± 0.25	-0.3 ± 0.45	-0.5 ± 0.46	$-0.92 \pm 0.08^{**}$
	500	$-0.8 \pm 0.18^*$	0.4 ± 0.42	-0.7 ± 0.25	-0.3 ± 0.45
Серотонин	50	0.15 ± 0.49	-0.15 ± 0.49	-0.5 ± 0.46	$-0.92 \pm 0.08^{**}$
	500	0.35 ± 0.44	-0.2 ± 0.48	-0.3 ± 0.45	$-0.8 \pm 0.18^*$
ГАМК	50	0.1 ± 0.49	-0.38 ± 0.43	$-0.77 \pm 0.2^*$	$-1.0 \pm 0.0002^{**}$
	500	-0.34 ± 0.44	0.12 ± 0.49	$-0.82 \pm 0.16^*$	$-0.81 \pm 0.16^*$
Глутамат	50	-0.32 ± 0.44	-0.19 ± 0.48	$-0.96 \pm 0.04^{**}$	$-0.81 \pm 0.16^*$
	500	$-0.86 \pm 0.13^*$	0.52 ± 0.35	$-0.79 \pm 0.19^*$	-0.4 ± 0.42

Примечание: * — $P = 0.05$; ** — $P = 0.01$. Представлены корреляционные зависимости между влиянием антидепрессантов (имипрамина, десметилимипрамина, хлоримипрамина, бифуралина и пиразидола) в концентрациях 50 и 500 мкМ на накопление нейромедиаторов синапсозомами (таблицы 5 и 6) и характеристиками мембрано-тропности этих препаратов (таблица 1).

непосредственно на гипотетический переносчик медиаторов в его активном центре. Проведенный корреляционный анализ показал (табл. 7), что имеет место высокая корреляция между влиянием исследованных антидепрессантов в концентрации 50 мкМ на накопление нейромедиаторов синапсомы и влиянием этих препаратов на плотность поверхностного заряда фосфолипидной мембраны, что позволяет до некоторой степени рассматривать накопление катионов антидепрессантов в липидном бислое пресинаптических нейрональных мембран и связанным с этим сдвиги плотности поверхностного заряда мембран как одну из возможных причин нарушения функциональной активности системы транспорта медиаторов через мембраны нейронов. В то же время, с увеличением концентрации антидепрессантов до 500 мкМ степень связи между сравниваемыми характеристиками снижается, что, как нам кажется, указывает на недостаточную специфичность нейрохимических эффектов исследованных препаратов в этой концентрации, обусловленную, возможно, изменениями структуры и состояния пресинаптических мембран.

Сопоставление константы связывания и числа центров связывания АНС с мембраной в присутствии антидепрессантов (табл. 2) с изменениями флуоресценции АНС позволило установить наличие корреляционной связи между суммарным сродством зонда к мембране и изменениями его флуоресценции при единичном изменении концентрации ($r = 0,9 \pm 0,1$). В то же время, нет корреляции между константой связывания зонда в присутствии антидепрессантов и изменениями его флуоресценции при единичном изменении концентрации, что совпадает с литературными данными (Владимиров, Добрецов, 1980).

Таким образом, влияние исследованных антидепрессантов на накопление нейромедиаторов синапсомы обусловлено главным образом количеством молекул препарата, связавшихся с мембраной (оно пропорционально $K_c N$), и связанными с этим изменениями плотности поверхностного заряда липидной фазы пресинаптических нейрональных мембран.

Наши предположения являются правомочными в том случае, если исследованные препараты не взаимодействуют непосредственно с активным центром гипотетического белка-переносчика моноаминов через пресинаптические нейрональные мембраны, однако в литературе нам не удалось найти однозначных данных о типе ингибирования обратного захвата нейромедиаторов антидепрессантами. В доступных нам работах приводятся данные о конкурентном ингибировании обратного захвата катехоламинов и серотонина трициклическими и некоторыми атипичными антидепрессантами, однако авторы не вводили в состав инкубационной среды глюкозу и сахарозу, что не могло не сказаться на дыхании синапсомы, в полученные результаты, видимо, правильнее интерпретировать как один из способов изучения влияния антидепрессантов на связывания нейромедиаторов с их рецепторами (Koide, Umiga, 1980).

В последние годы появились работы, в которых высказываются предположения о наличии так называемых "имипраминовых" рецепторов (Wajaman et al., 1980; Langer et al., 1980). Считают, что эти неиз-

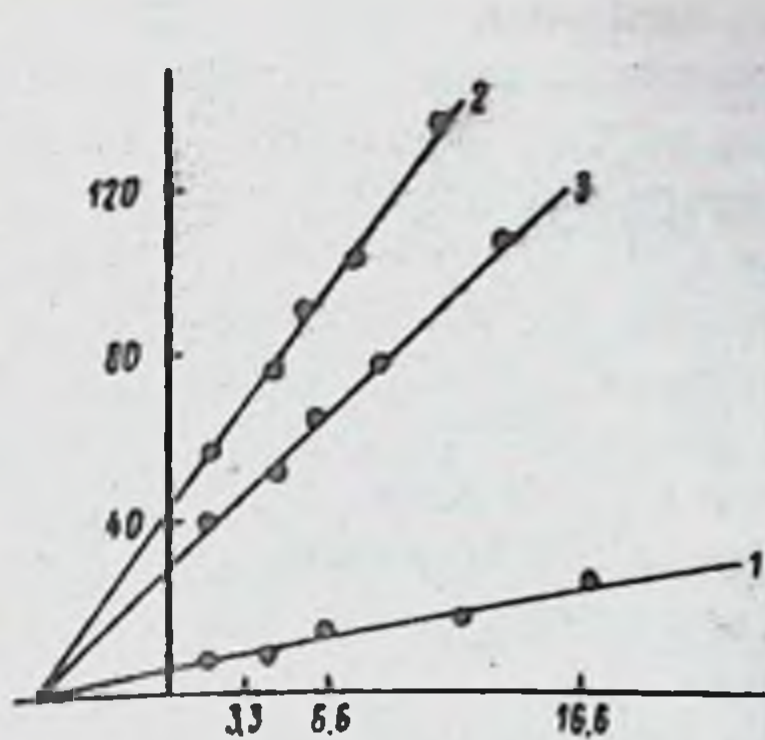


Рис. 16

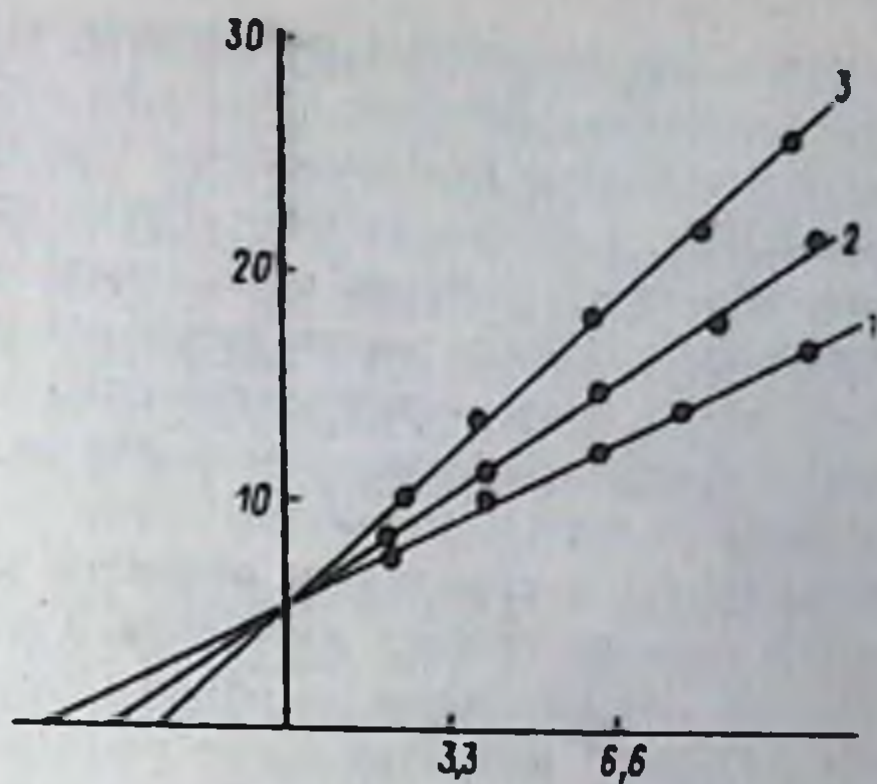


Рис. 17

Рис. 16. Неконкурентные ингибиторы обратного захвата серотонина: влияние на кинетику процесса в координатах Лайнуивера-Берка. По горизонтали — концентрация серотонина, μM^{-1} ; по вертикали — $\mu\text{кмоль}^{-1} \times 1 \text{ мг}^{-1}$ белка за 1 мин^{-1} при 37°C . 1) контроль; 2) ИМИ, $5 \mu\text{M}$; 3) trazодон, $6,25 \mu\text{M}$.

Рис. 17. — Конкурентные ингибиторы обратного захвата серотонина: влияние на кинетику процесса в координатах Лайнуивера-Берка. По горизонтали — концентрация серотонина, μM^{-1} ; по вертикали — $\mu\text{кмоль}^{-1} \times 1 \text{ мг}^{-1}$ белка за 1 мин^{-1} при 37°C . 1) контроль; 2) норадреналин, $50 \mu\text{M}$; 3) дофамин, $10 \mu\text{M}$.

вестные рецепторы связаны с переносчиком серотонина через пресинаптические нейрональные мембраны и, изменяя конформацию последнего, повышают его сродство к природному субстрату (Langer et al., 1980). Другие авторы (Raiteri et al., 1979) отождествляют переносчик серотонина и рецептор, на который действуют антидепрессанты, и рассматривают свои данные как подтверждение индоламинавой гипотезы возникновения депрессий (Larin, Oхелкгуз, 1969). Поэтому в качестве медиатора для кинетических исследований мы выбрали серотонин.

Изучение влияния имипрамина (неспецифического блокатора накопления моноаминов) и trazодона (избирательного блокатора накопления серотонина) на кинетику обратного захвата серотонина синапсом (рис. 16) показало, что эти препараты являются неконкурентными ингибиторами исследованного процесса. Это позволяет утверждать, что исследованные соединения не взаимодействуют непосредственно с активным центром белка-переносчика серотонина и еще раз подтверждает высказанное нами ранее предположение о преимущественном влиянии этих соединений на липидную фазу биологических пресинаптических мембран.

При сопоставлении обратного захвата нейромедиаторов в различных отделах мозга была высказана гипотеза о возможности общего пере-

носчика для различных медиаторов через пресинаптические нейрональные мембраны, которая однако до настоящего времени не имела экспериментального подтверждения или опровержения. Норадrenalин и дофамин в наших экспериментах оказались конкурентными блоками обратного захвата серотонина (рис 17). Это является первым экспериментальным подтверждением гипотезы об общем переносчике моноаминов через пресинаптические мембраны, что представляется весьма целесообразным с эволюционной точки зрения. В то же время, необходимо четко различать пре- и постсинаптические структуры, участвующие в реализации эффектов различных нейромедиаторов. Возможно наличие общего переносчика для медиаторов через пресинаптические нейрональные мембраны указывает лишь на общий механизм "перезарядки" нейронов перед проведением следующего импульса и ни в коем случае не позволяет отождествлять физиологическую роль и постсинаптические эффекты различных медиаторов.

Если же предположение о наличии общего переносчика медиаторов через мембраны верно, то различным функционально-активным состояниям этого белок-липидного комплекса должны соответствовать различные конформации его активного центра и свободная энергия перехода из одной конформации в другую должна быть неодинакова. Возможно, трициклические антидепрессанты, изменяя плотность поверхностного заряда мембраны больше, чем атипичные препараты, затрудняют переход активного центра переносчика во все три интересующие нас функционально-активные конформации, что выражается в снижении накопления катехоламинов и серотонина при введении препаратов этой группы. Атипичные антидепрессанты меньше изменяют плотность поверхностного заряда мембран и затрудняют переход активного центра переносчика лишь в одну или две из интересующих нас конформаций, что, соответственно, выражается в ингибировании накопления одного или двух нейромедиаторов.

Нам кажется, что проведенные нами исследования можно рассматривать как пример специфических эффектов неспецифических воздействий. В данном случае "неспецифическое" воздействие препаратов (на липидную фазу мембраны, а не на активный центр конкретного белка-переносчика, или фермента) на клеточную мембрану приводит к достаточно "специфичным" эффектам - ингибированию накопления конкретных нейромедиаторов при нормальном функционировании мембранных ферментов.

4. Изучение состояния нейрональных мембран и мембранных процессов у крыс после хронического стресса

Встречающиеся в литературе работы по изучению нейрохимических свойств антидепрессантов выполнены с использованием в качестве объектов исследования синапсом, срезов мозга и мембран интактных животных (Jirkovsky, Lippman, 1978; Машковский и соавт, 1982). В то же время известно, что введение антидепрессантов здоровым добровольцам не позволяет выявить их терапевтический эффект. Отме-

чалась также неадекватность изучения психотропных препаратов в психофармакологических исследованиях на интактных животных. Поэтому актуальным представлялось оценить состояние мембран и мембранных процессов у животных (крыс), подвергнутых хроническому стрессированию по методу Гехта в течение 14 дней (Necht et al., 1976). После невротизации у крыс возникали стойкие поведенческие нарушения, выражавшиеся в снижении исследовательской и моторной активности (по тесту "открытого поля") и изменялось их поведение в лабиринте.

Содержание липидов в нейрональных мембранах крыс в норме составляет 30-40%. Наши эксперименты показали, что в синапсосомах контрольных животных соотношение белок-липид составляет 2,15, что хорошо согласуется с литературными данными. В то же время, в синапсосомах, полученных от стрессированных крыс это соотношение оставило 1,2, причем количество липида, определяемое фотоэлектрокалориметрически по реакции с фосфованилиновым реактивом после гидролиза концентрированной серной кислотой, осталось прежним, а количество белка, определяемое по Лоури, на 1 г исходной массы мозга уменьшилось по сравнению с контролем. Скорее всего, это обусловлено уменьшением периферических мембранных белков и должно было отразиться на состоянии поверхности мембраны, а также на активности интегральных белков - переносчиков и ферментов.

Таблица 8. Характеристики взаимодействия АНС с синапсосомальными мембранами контрольных и стрессированных крыс

	K_c	N	$K_c N$	K_d	$F_{\text{мол}}$
Контроль	$1,1 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-3}$	18,7	$5,1 \times 10^{-5}$	$4,3 \times 10^{-4}$
Стресс	$2,1 \times 10^{-4}^*$	$1,1 \times 10^{-3}^*$	23,5	$8,3 \times 10^{-5}^*$	$6,0 \times 10^{-4}^*$

Примечание: * - $P = 0,05$; мол - молярная флуоресценция; K_c - константа связывания, M^{-1} ; N - число центров связывания, $M/мг$ белка; K_c - суммарное сродство к мембране; K_d - константа диссоциации комплекса АНС-мембрана, M.

Изучение поверхности мембраны с использованием АНС показало (табл. 8), что квантовый выход флуоресценции АНС в синапсосомах стрессированных крыс ($F_{\text{мол}} = 6 \cdot 10^4$) возрастает по сравнению с контрольными значениями на синапсосомах интактных животных ($F_{\text{мол}} = 4,3 \cdot 10^4$), что может быть связано с увеличением гидрофобности поверхности мембраны (Владимиров, Добрецов, 1980). В целом характеристики связывания АНС с синапсосомальными мембранами интактных крыс хорошо согласуются с литературными данными (Christian, 1973). Об увеличении гидрофобности поверхности мембраны свидетельствует также увеличение K_c зонда и повышение его суммарного сродства к мембране. Уменьшение числа центров связывания АНС с мембраной может быть связано с тем, что этот зонд связывается и с липидом, и с белком (Владимиров, Добре-

Таблица 9. Кинетические характеристики процессов обратного захвата моноаминов у контрольных и стрессированных крыс

Медиатор	Контроль		Стресс	
	K_M	V_{max}	K_M	V_{max}
Норадреналин	6.8×10^{-7}	1.6×10^{-12}	$2.7 \times 10^{-7}^*$	1.4×10^{-12}
Дофамин	9.1×10^{-8}	7.4×10^{-13}	$4.1 \times 10^{-8}^*$	7.1×10^{-13}
Серотонин	8.6×10^{-8}	4.1×10^{-13}	$3.3 \times 10^{-8}^*$	3.9×10^{-13}
ГАМК	6.4×10^{-6}	4.2×10^{-11}	$2.7 \times 10^{-6}^*$	4.5×10^{-11}

Примечание: * - $P = 0.05$; K_M - константы Михаэлиса, M ; V_{max} - максимальная скорость реакции, отражающая количество работающих переносчиков, M .

цов, 1980). Отсюда уменьшение центров связывания зонда с мембранами синапсом стрессированных крыс по сравнению с контролем также позволяет предполагать, что из мембраны вышли именно периферические белки.

Изучение кинетики обратного захвата нейромедиаторов синапсомы мозга стрессированных крыс (табл. 9) показало, что средство переносчиков к субстрату повышается (значения K_M растут), а количество переносчиков не изменяется. Наблюдаемые изменения могут быть связаны с повышением доступности активных центров переносчиков для секретированных в щель медиаторов вследствие уменьшения количества периферических белков, что облегчает обратный захват и приводит к уменьшению количества медиаторов в щели. Возможно, что ингибирование антидепрессантами обратного захвата медиаторов снижает повышенную после стресса активность транспортных систем, как бы "нормализуя" ее.

После хронического стресс-воздействия развивается также снижение активности Na, K -АТФазы (табл. 10), что может быть следствием изменения состояния мембран и мембранных липидов.

Установленные различия состояния мембран контрольных и стрессированных крыс, у которых по поведенческим проявлениям отмечается депрессивноподобное состояние, как нам кажется, позволяют по-другому взглянуть на эксперименты по изучению эффектов психотропных препаратов при хроническом введении. Возможно, хроническое введение в организм животного чужеродных мембранотропных агентов, в том числе фармакологических препаратов, приводит к накоплению в липидном бислое мембран молекул этих соединений (помимо их специфического воздействия на конкретные рецепторы, если таковые существуют), и, изменяя состояние мембранных липидов, нарушает в первую очередь работу наименее стабильных мембранных систем, которые могут отличаться от систем, по общепринятому мнению от-

Таблица 10. Изменение активности Na,K -АТФазы у крыс после хронического стресса

	Активность Na,K-АТФазы, мкМ P _i /мг белка за 1 час	
	Контроль	Стресс
Синаптосомальные мембраны коры головного мозга крыс	12,6	8,9*

Примечание: * - P = 0,05

ответственных за реализацию механизмов терапевтического действия изучаемых препаратов. В свою очередь, при экспериментальных психопатологиях, когда степени устойчивости различных мембранных систем отличаются от условно нормальных, наиболее лабильными могут оказаться системы более других изменившие свою функциональную активность (в частности, в нашем случае - системы транспорта медиаторов через пресинаптические мембраны нейронов) и хроническое воздействие препаратов на мембраны может повлиять в первую очередь именно таких систем.

Таким образом, проведенное нами изучение состояния нейрональных мембран у животных с депрессивноподобным состоянием позволило выявить некоторые молекулярные основы наблюдаемых поведенческих изменений и, как нам кажется, полученные результаты однозначно указывают на необходимость изучения свойств психотропных препаратов на материале от животных, находящихся в состоянии экспериментальной психопатологии.

Отдавая должное роли специфических клеточных мишеней в реализации механизмов действия антидепрессантов, целесообразным представляется более подробное изучение "специфических" эффектов их "неспецифического" мембранотропного действия.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРОВ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ РАЗНЫХ ГРУПП НА МОДЕЛИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ ПОВЕДЕНИЯ У КОШЕК

М.М. Козловская, В.В. Кушнарев

Опыт клинической психофармакологии свидетельствует, что рациональные показания для применения нового лекарственного средства определяются индивидуальным спектром его психотропной активности (Авруцкий, Недува, 1981). Накоплено немало данных, свидетельствующих о возможности объективного выявления специфического действия и индивидуальных различий спектра психотропной активности транквилизаторов и нейролептиков в условиях эксперимента на адекватных моделях патологии поведения у животных (Вальдман и соавт., 1976, 1979; Козловская Звартау, 1978, 1974; Пошивалов, 1982). Однако экспериментальные подходы, выявляющие индивидуальные черты спектра психотропной активности большого класса антидепрессантов в модельных экспериментах не животных до настоящего времени не разработаны. Для изучения действия антидепрессантов (АД) в поведенческих экспериментах на мелких лабораторных животных обычно используются наборы тестов, основанные на регистрации изменений отдельных эмоциональных, сомато-вегетативных, условно-рефлекторных показателей поведения здоровых особей. Однако имеется немало данных, свидетельствующих о неэффективности или извращении действия АД при назначении их психически здоровым людям (Oswald et al., 1972). Антидепрессивные свойства соединений не всегда выявляются при оценке их влияния на спонтанное поведение животных. Поэтому в экспериментах используются методы отбора, основанные на изучении взаимодействия новых соединений с веществами, активно вмешивающимися в обмен моноаминов (нейрохимические скрининг-тесты). Эти приемы, информативные для анализа отдельных фармакологических эффектов и механизма действия трициклических АД, не являются адекватными для ряда новых, так называемых "атипичных" АД, существенно отличающихся от классических как по строению, так и по механизму действия (Машковский и соавт., 1979; Вальдман, 1982; Pinder, 1979). Как в поведенческих, так и нейрохимических опытах, используется обычно однократное введение АД в сравнительно больших дозах. Однако в клинике лечебный эффект проявляется после курсового (2-3-недельного лечения), в течение которого происходят динамические изменения отдельных составляющих симптомокомплекса депрессии, и проявляются индивидуальные особенности (в том числе и побочные эффекты) действия препаратов.

Все вышесказанное диктует необходимость разработки новых методических приемов изучения действия спектра психотропной активности и динамики развития эффекта новых потенциально активных АД в эксперименте. Актуальной является задача создания модели патологии поведения, адекватной для углубленного психофармакологического

изучения АД на стадии их доклинической апробации, и предикции психотропного действия этих соединений в лечебной практике. Необходимым является разработка методов квантифицированного учета и статистического анализа результатов психофармакологических экспериментов, сопоставимых с результатами клинических наблюдений.

1. Воспроизведение и характеристика симптомокомплекса депрессии поведения, вызванной резерпином

Важным звеном развития депрессии у человека являются нарушения в системе катехол- и индоламинов (Лалин, 1976; Анохина, Гамалея, 1980; Løberg, Vertilsson 1979). Нарушение функциональной активности этих систем может явиться адекватным патогенетическим фактором для воспроизведения депрессии поведения в эксперименте. В связи с этим в наших исследованиях был использован резерпин, истощающий запасы моноаминов мозга. Известно, что резерпин оказывает длительное воздействие на центральные моноаминергические нейроны, необратимо связываясь со специфическими участками мембраны гранул и вызывая торможение Mg^{++} АТФ зависимого захвата моноаминов в гранулы (Carlsson et al., 1962; Stitzel, 1976). В наших экспериментах резерпин (Рауседил, "Гедеон Рихтер", ВНР) вводился в дозе 0,1 мг/кг однократно под кожу бедра кошки. Выбор кошки в качестве экспериментального животного был обусловлен рядом факторов. В отличие от наиболее широко используемых в экспериментах лабораторных животных (мыши, крысы, кролики), кошки имеют более высокую организацию центральной нервной системы, хорошо развитый неокортекс, обеспечивающий регуляцию достаточно сложных форм поведения. Этологические особенности поведения кошек изучены (Leuhausen, 1960). Методы объективной оценки эмоционального состояния, характера зоосоциальных взаимодействий кошек в лабораторных условиях разработаны (Вальдман и соавт., 1976; Козловская, 1975, 1978). Имеются данные о сходстве фармакокинетики некоторых психотропных средств у кошек и человека. Полагают также, что кошки склонны к развитию депрессивно-подобных состояний (Kinnard, 1967). Эксперименты выполнялись на кошках (самцы, весом 3-4 кг) с полноценным спектром эмоциональной реактивности и активной формой поведения; выраженной мотивационной и исследовательско-поисковой активностью. В условиях группового взаимодействия с другими кошками преобладающей была доминирующая форма поведения и доброжелательность (1 тип по нашей классификации - Козловская, 1978; Козловская, Каткова, 1982).

Глубокая депрессия поведения у кошек развивалась через 18-20 ч. после введения резерпина и сохранялась, постепенно ослабевая, до 7-8 суток. У животных регистрировались 35 эмоционально-поведенческих и сомато-вегетативных проявлений. По смысловому содержанию эти проявления могли быть объединены в 4 группы (табл. 1), характеризующие в целом изменения в эмоциональной сфере (позитивные и негативные эмоции), в мотивационной сфере (реакции, связан-

ные с побуждением) и сомато-вегетативные проявления. Изменения в сходных категориях поведения наблюдаются также в клинике и используются для оценки выраженности депрессии (Авруцкий, 1976; Kielholz, 1970).

На основании математического анализа осуществлялся выбор системы информативных признаков, которые наиболее достоверно отражают состояние животных в норме и при депрессии поведения (табл. 1).

Таблица 1. Регистрируемые проявления, характеризующие особенности эмоционального поведения кошек

Основные группы (проявлений)	Проявление
Негативное эмоциональное состояние	Агрессивность Страх (активная или пассивная форма проявления) Тревога Конфликтность
Позитивное эмоциональное состояние	Ответ на ласку (удовольствие) Игровые компоненты в поведении охоты Игровое поведение с неживым объектом Доброжелательность
Мотивационная активность	Исследовательская активность Преодоление препятствий для достижения цели (прыжок через барьер за пищей и др.) Охота - преследование и атака Избегание аверсивного воздействия Конкурентоспособность
Сомато-вегетативные проявления	Спонтанная двигательная активность Каталепсия Диаметр зрачка Расслабление третьего века

Оценка выраженности регистрируемых проявлений осуществлялась на основе изучения реакций в ответ на предъявление тестстимулов разной модальности, включающих как живые (мышь, другая кошка), так и неживые (игрушка, движущийся макет, разнообразные предметы) объекты. Тестирование животных проводилось по стандартной схеме:

1) Оценивалось свободное поведение кошки (за 20 мин. наблюдения). Активный выход в камеру, направленное обследование, обнюхивание и передвижение (в условиях прочно выработанной адаптации к экспериментальной обстановке). Интенсивность спонтанной двигательной активности учитывалась по количеству пересеченных квадратов в камере. Позные реакции, длительность состояния покоя.

2) Реакции животного на стимулы разной модальности: 1) характер ответа на подход экспериментатора: настораживание, фиксация внимания, приближение или удаление и т.д.; 2) качество и интенсивность ответа на индифферентный раздражитель – звонок (длительность 10 с). Учитывались латентный период и степень выраженности наиболее простых элементов настораживания (движения глаз, ушей, голосовые реакции, учащение дыхания). Использовался набор тестов для вызывания позитивного эмоционального состояния: ласка (поглаживание 2 мин.); предъявление мыши (охота) 3 мин.; подача лакомой пищи: а) в кормушке в камеру, б) в "окошке" камеры, в) за прозрачным барьером (высотой 20 см). Набор тестов для вызывания негативного эмоционального состояния: пугающие стимулы (быстрое приближение руки – замах, хлопок); провоцирующие стимулы (струя воздуха, направленная в морду животного; наложение корнданга на хвост – сила давления 2 кг/см²); подача электроболевого раздражения. Тестировалось состояние животных в условиях зоосоциального взаимодействия. Для этого в качестве постоянного партнера использовалось животное, спектр эмоционально-поведенческой реактивности которого был детально изучен предварительно. Учитывались следующие показатели, отражающие характер зоосоциальных отношений (доброжелательность, конфликтность) по взаимному расположению животных, расстоянию между ними, характеру возникающих взаимоотношений и т.д. Осуществлялась синхронная репортажная регистрация ответных проявлений, которые затем по степени выраженности определялись в баллах на основании таблиц учета (типа шкал "суждения") (Вальдман и соавт., 1976; Вальдман, Козловская, 1976). Ранжировка баллов осуществлялась на основе учета позных, динамических реакций, характера вокализации, повторяемости, длительности и латентных периодов развития ответных проявлений.

Из сомато-вегетативных показателей регистрировались: каталепсия (тестируемая по длительности нахождения животных в приданной им экспериментатором позе на подставке). Диаметр зрачка при освещенности в 500 лс, величина расслабления третьего века измерялись в мм, определялась динамика веса, ректальной температуры, наличие диарей.

При депрессии поведения у животных полностью подавлялись все проявления положительных эмоций (ответы на ласку, игра, проявления удовольствия, связанные с приемом пищи и др.). Активно-оборонительные формы проявления негативного эмоционального реагирования сменялись пассивной формой оборонительного поведения с развитием негативного эмоционального состояния (постоянные голосовые реакции, отказ от пищи, пассивно-враждебная неконтактность в отношении экспериментатора и партнеров и др.). Полностью подавлялись практически все виды активной мотивационной деятельности (реакции, связанные с побуждением – избеганием аверсивного воздействия, охота, обследование, поиск и др.). Нарушались зоосоциальные взаимодействия: лидирование в группе становилось невозможным в связи с полной утратой инициативности и конкурентоспособности. Нередко экспериментальный кот подвергался нападению со стороны даже бо-

лее слабых партнеров в связи с потерей способности адекватной оценки этологически значимых признаков угрозы. Развивались характерные сомато-вегетативные расстройства: гиподинамия с позой "оцепенения", каталепсия, диарея, миоз, птоз, расслабление третьего века, непостоянное снижение ректальной температуры, нарастающее падение веса. Проведенные (совместно с В.А. Камышевой) исследования динамики уровня моноаминов мозга кошки (неокортекс, гипоталамус, стрия) в разные сроки развития депрессии поведения выявили наибольшее снижение содержания норадреналина, дофамина, серотонина (с увеличением его кругооборота) на вторые и четвертые сутки наблюдения. Тенденция к незначительному восстановлению отмечалась на седьмые сутки.

В отличие от известной резерпиновой модели на крысах, дающей возможность регистрировать отдельные соматические (каталепсия) и вегетативные (ректальная температура, птоз) проявления резерпинизации, имеющие смешанное центральное и периферическое происхождение, резерпиновая модель депрессии поведения у кошек позволяла определить изменения эмоциональной реактивности в разные сроки развития депрессии, выраженность мотиваций, а также сомато-вегетативные проявления, сопровождающие поведенческую депрессию. Длительное течение депрессии поведения давало возможность осуществлять повторное введение АД.

2. Квантифицированная форма учета и метод информационно-статистической классификации проявлений симптомокомплекса депрессии поведения

Для получения количественных характеристик динамики и глубины депрессии поведения результаты (после первичной оценки в баллах) подвергались дальнейшей обработке с использованием метода информационно-статистической классификации (Кульбак, 1967). Ранее этот метод был применен в медицине для оценки ряда клинических показателей и впервые модифицирован нами для экспериментальных психофармакологических исследований. Обработка результатов по каждому опыту осуществлялась на ЭВМ ЕС-1033 по специально разработанной программе. Степень выраженности того или иного признака и его значимость для характеристики нормального или патологического поведения определялась математической величиной - величиной различающей информации (или коэффициентом различающей информации). Коэффициенты различающей информации (вычисляемые по формуле (3)) показывают, насколько данное значение выраженности того или иного признака отражает нормальное или патологическое состояние. Расчет коэффициентов выполняется на основе статистического сравнения частоты встречаемости каждого значения признака в норме и при депрессии поведения.

Частота (или вероятность) встречаемости каждого значения признака в норме и при депрессии поведения рассчитывалась по формулам (1) и (2):

$$(1) \quad \varphi_p^{(1)} = \frac{n_1 + 1}{n_0 + j + 1}$$

$$(2) \quad \varphi_p^{(2)} = \frac{n_2 + 2}{n_0 + j + 1}$$

$\varphi_p^{(1)}$ и $\varphi_p^{(2)}$ – вероятность встречаемости каждого значения выраженности признака (первично выраженность определена в баллах) соответственно в норме и при депрессии поведения. n_0 – общее число животных, n_1 – число животных, у которых данное значение выраженности признака встречалось в норме, n_2 – число животных, у которых данное значение выраженности признака встречалось при депрессии. $j + 1$ – число всех возможных значений выраженности признака (соответственно градации оценочных "шкал суждения").

Коэффициенты различающей информации (К) рассчитывались по формуле (3):

$$(3) \quad K = \ln \frac{\varphi_p^{(1)}}{\varphi_p^{(2)}}, \quad \text{где отношение } \frac{\varphi_p^{(1)}}{\varphi_p^{(2)}} \text{ показывает, во сколько раз}$$

данное значение выраженности признака встречается чаще в норме, чем при депрессии поведения. Границы нормы и патологии поведения определялись знаком (соответственно + или -) возле шифрового значения коэффициента. Сопоставляя изменения величин коэффициентов различающей информации по дням, можно было дать объективную оценку течения депрессии поведения и эффекта повторного введения АД по всем информативным признакам (проявлениям).

Соответственно четырем выделенным группам, характеризующим изменения в эмоциональной, мотивационной, сомато-вегетативной сферах при депрессии поведения, коэффициенты различающей информации признаков, входящих в каждую группу суммировались (4):

$$(4) \quad K_{гр} = K_1 + K_2 + K_3 + \dots + K_X$$

$K_{гр}$ – сумма коэффициентов различающей информации признаков, входящих в группу. X – число признаков в группе.

Для общей оценки состояния животных использовался интегральный показатель, рассчитываемый путем сложения всех коэффициентов различающей информации, полученных для каждого признака (5)

$$(5) \quad K_{общ.} = K_1 + K_2 + K_3 \dots K_i, \quad \text{где } i \text{ – общее число признаков.}$$

Таким образом, используя возможности метода, мы проводили оценку динамики развития депрессии поведения и эффекта АД по трем уровням: учитывая все проявления ($K_{общ.}$), группы проявлений ($K_{гр.}$) и отдельные проявления (К).

Результаты экспериментов, характеризующие динамику развития проявлений депрессии поведения по основным группам признаков и интегральному показателю, отражающему общее состояние животных с использованием данного метода, представлены на рис. 18 и 19.

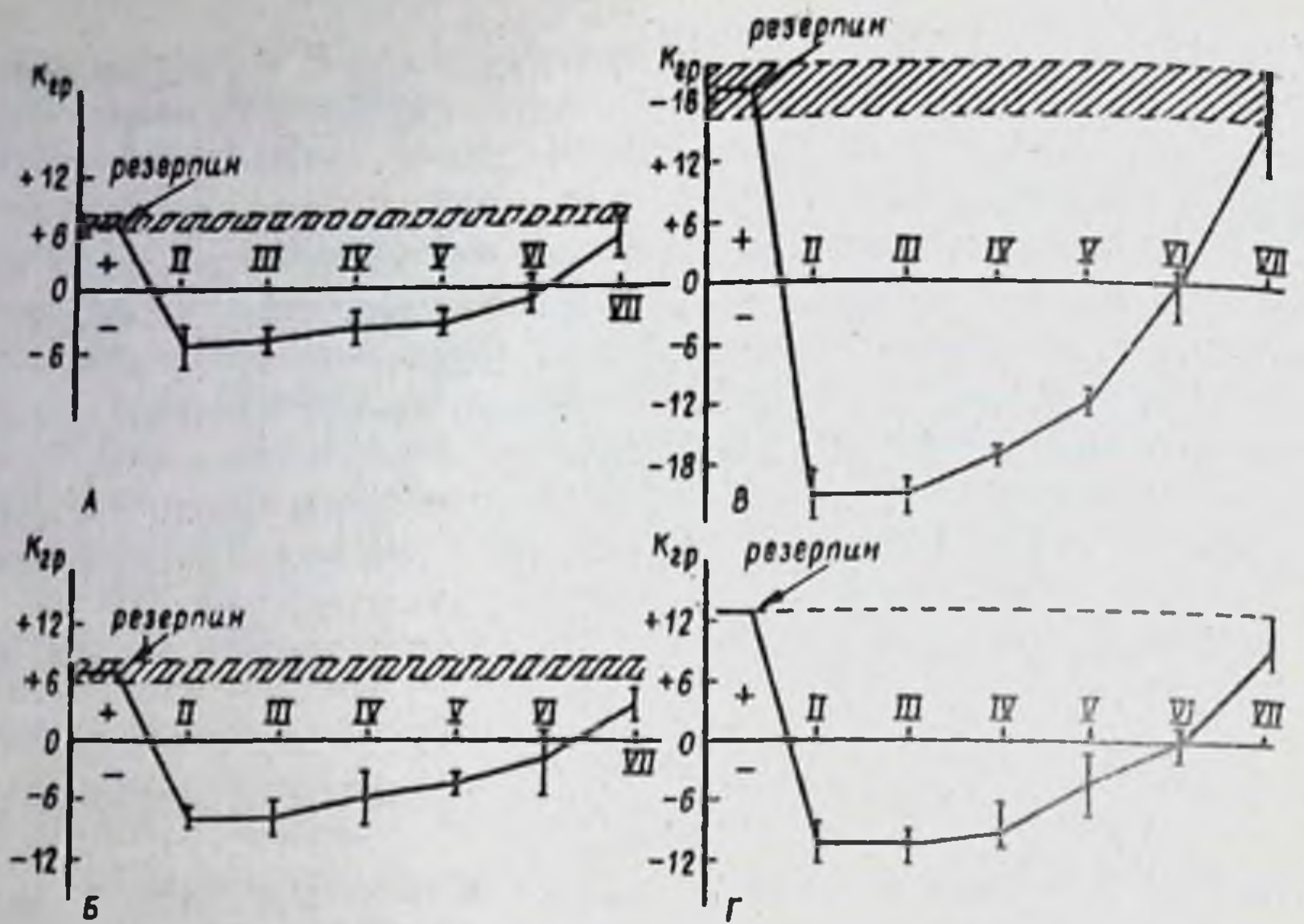


Рис. 18. Динамика изменения групповых коэффициентов ($K_{гр}$), отражающих развитие депрессии поведения по 4 группам проявлений через 24 часа и далее в течение 7-8 суток после однократного введения резерпина. Обозначение: А - негативное эмоциональное состояние, Б - позитивное эмоциональное состояние, В - мотивационная активность, Г - сомато-вегетативные дисфункции. По ординат - групповые коэффициенты ($K_{гр}$) в единицах различающей информации. По абсцисс - время наблюдения (сутки) ↓ - введение резерпина, знак "-" перед значением $K_{гр}$ соответствует депрессии поведения у 100% животных, знак "+" соответствует частичному устранению депрессии поведения, заштрихованные области - показывают значения $K_{гр}$ у нормальных кошек ($n = 22$)

3. Изучение индивидуального спектра психотропной активности АД разных групп

На модели длительной депрессии поведения, вызванной введением резерпина, был испытан эффект ряда АД: группы трициклических (дезипрамин), ингибиторов МАО (пиразидол, ниламид), ряд атипических АД (виллоксазин, бефуралин, миансерин). Препараты вводились энтерально повторно в течение 2-5 суток дважды - в утренние и вечерние часы (до исчезновения проявлений депрессии поведения). На рис. 20 в графической форме представлена динамика изменения интегрального показателя, в общей форме характеризующего состояние депрессии поведения и эффект АД.

Все изученные АД сокращали длительность пребывания животных в состоянии депрессии поведения до 3-4 суток и "приближали" интегральный показатель к значениям, характерным для поведения здоровых животных. Тестирование модельного состояния депрессии поведения препаратами, антидепрессивный эффект которых известен из клиники,

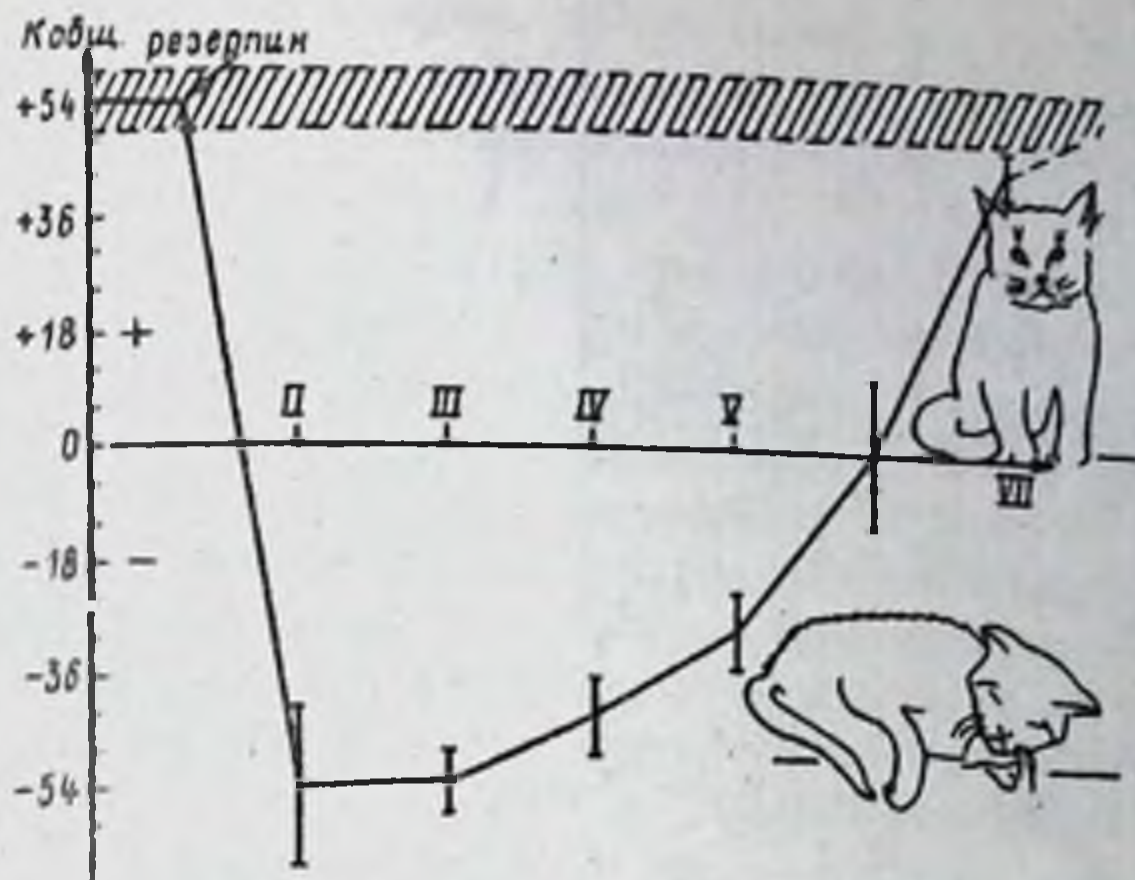


Рис. 19. Динамика изменения общего интегрального коэффициента ($K_{общ}$), характеризующего развитие депрессии поведения через 24 часа и далее в течение 7-8 суток после однократного введения резерпина. Обозначения: по ординат - общий интегральный показатель ($K_{общ}$) в единицах различающей информации. Остальные обозначения как на рис. 18.

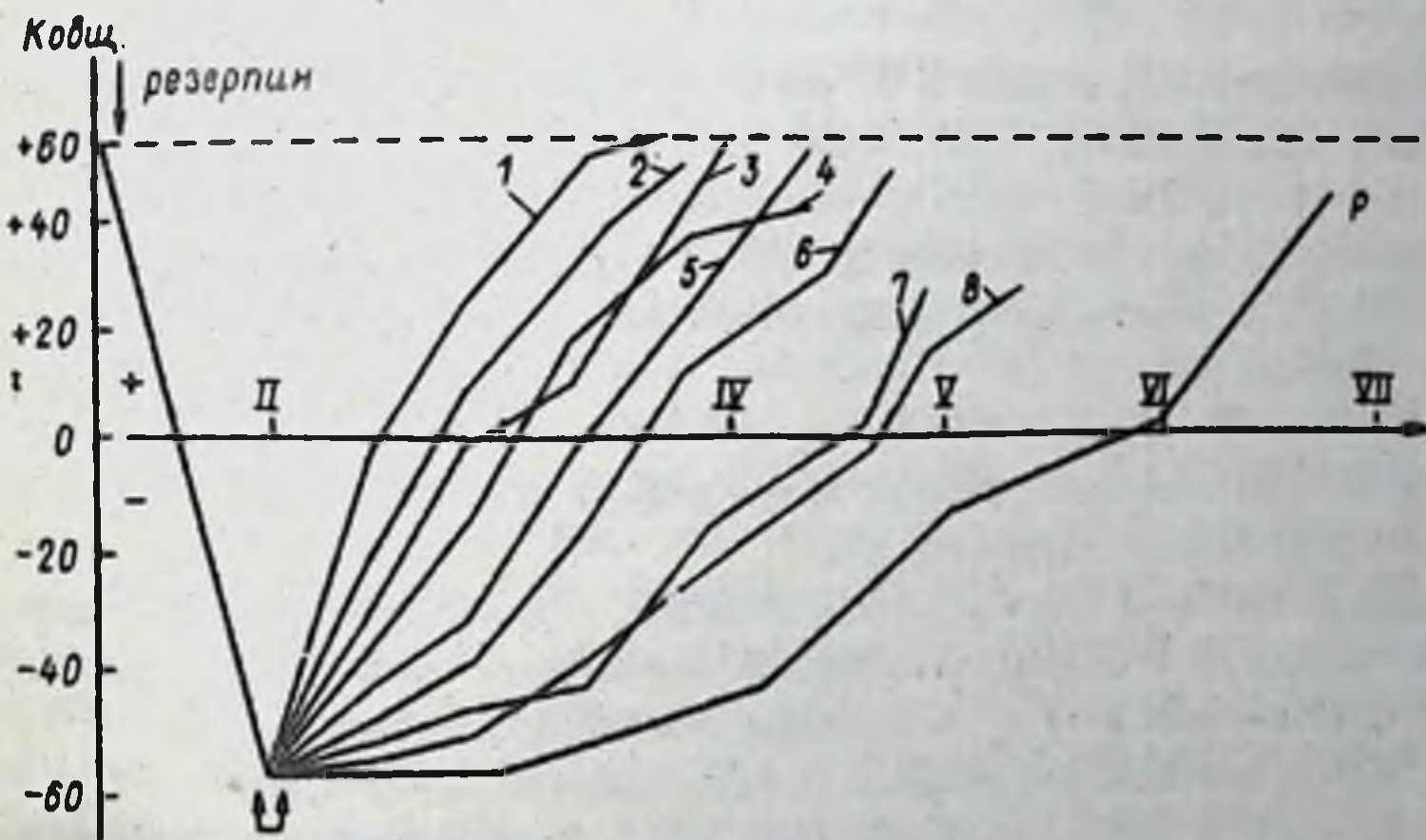


Рис. 20. Антидепрессивный эффект соединений, определяемый по динамике общего интегрального коэффициента. Обозначения: ↓ - введение резерпина, ↓↓ - начало повторного введения антидепрессантов. Кривая P - течение депрессии поведения без "лечения" антидепрессантами. Кривые 1-8 - средние значения общего интегрального коэффициента ($K_{общ}$) при введении следующих антидепрессантов и новых потенциально активных соединений: 1 - соединение № 30; 2 - соединение 53; 3 - бифуралин; 4 - соединение 34; 5 - пиразидол; 6 - виллоксарин; 7 - дезипрамин (ДМИ); 8 - ниаламид. Пунктирная линия показывает величину $K_{общ}$ у нормальных кошек ($n = 7$) для каждого препарата.

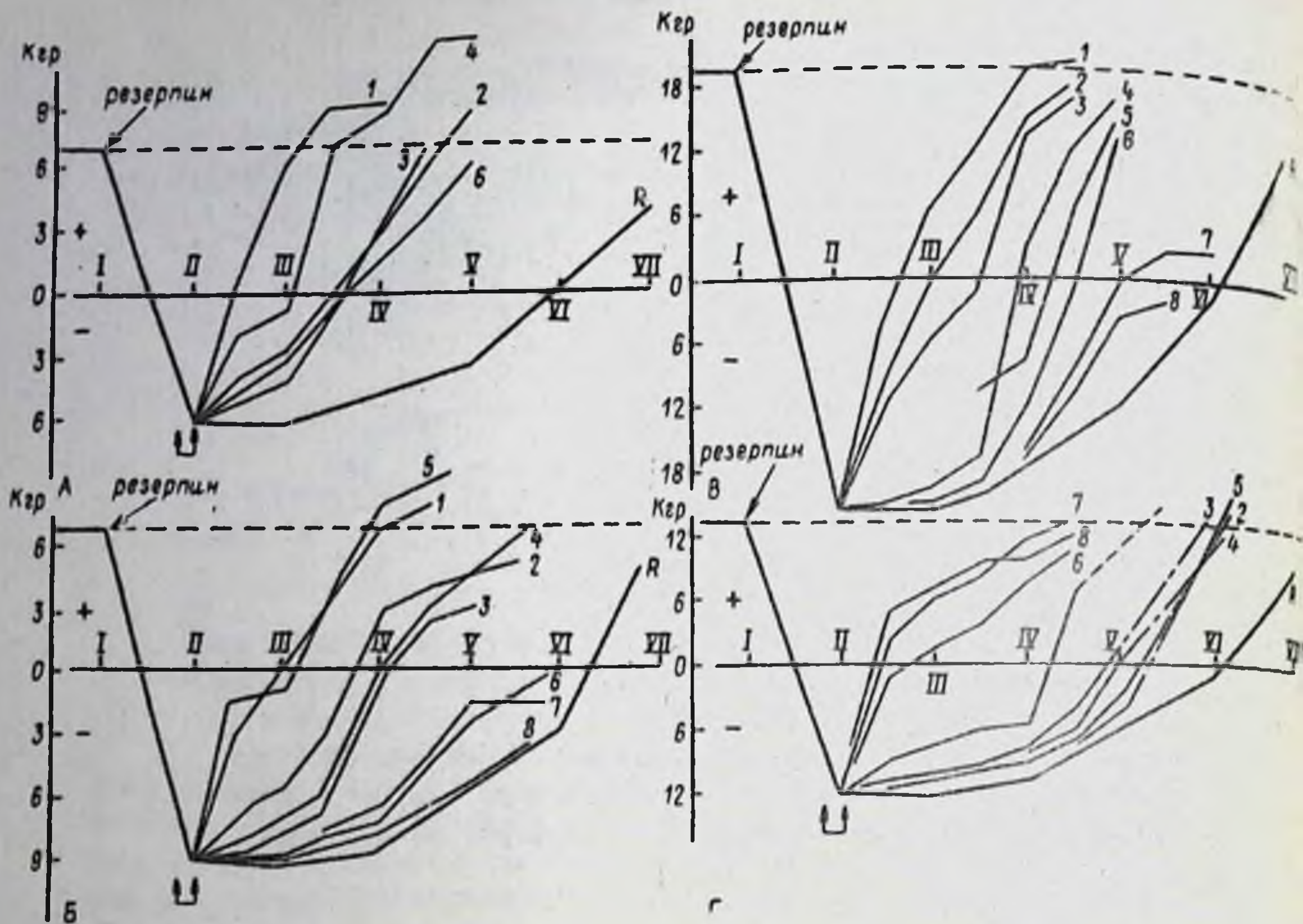


Рис. 21. Особенности действия антидепрессантов разных групп на эмоциональные (негативные - А; позитивные - Б); мотивационные - (В) и сомато-вегетативные (Г) проявления депрессии поведения, вызванной резерпином. Обозначения: по оси ординат - групповые коэффициенты ($K_{гр}$) в единицах различающей информации. Остальные обозначения как на рис. 20.

свидетельствует об адекватности использования данной модели для выявления специфического эффекта АД.

Дальнейшая апробация разработанной нами модели депрессии поведения осуществлялась в экспериментах с использованием потенциально активных соединений из группы атипичских АД (соединения № 53, 30), синтезированных в НИИ фармакологии АМН СССР. На фоне введения этих соединений (рис. 20 В, Г) возвращение интегрального показателя к исходным величинам наблюдалось уже через 1-2 суток после начала "лечения". Наибольшую антидепрессивную активность, превышающую эффект известных, в том числе трициклических антидепрессантов, проявило соединение № 30. Эффективным оказалось также соединение № 34. Однако суммарная оценка состояния животного по интегральному показателю не дает возможности судить об изменении отдельных проявлений (признаков), характеризующих симптомокомплекс депрессии поведения и не выявляет индивидуальный спектр психотропной активности препаратов.

Сопоставление коэффициентов различающей информации по четырем

основным группам признаков, представленное в графической форме на рис. 21 иллюстрирует существенные особенности характера действия АД на эмоциональные, мотивационные и сомато-вегетативные проявления депрессии поведения.

Ведущим в развитии эффекта дезипрамина и ниламида на модели депрессии поведения является восстановление и расширение спектра проявлений негативных эмоций. Усиливаются проявления активно-оборонительного характера: эффективное реагирование на пугающие тест-стимулы и объекты, на провоцирующие действия партнеров по группе. Однако спектр проявлений положительных эмоций оставался суженным. Мотивационная активность, связанная преимущественно с реализацией поведения избегания аверсивного воздействия, восстанавливалась позднее (после 6-7-кратного введения). Вегетативные расстройства устранялись полностью уже после 1-2-кратного введения препаратов.

Пиразидол в первую очередь восстанавливал (а затем усиливал) проявления, связанные с позитивным эмоциональным состоянием. Восстанавливались ответы на ласку, игровое поведение, проявления удовольствия, связанные с приемом пищи и др. Проявления негативного эмоционального состояния ослабевали. Мотивационная активность оставалась пониженной. Сомато-вегетативные дисфункции устранялись значительно позднее (к 4-5 дню лечения).

Представитель группы бициклических АД - бифуралин и соединение № 53 оказывали преимущественное влияние на мотивационную активность. Восстанавливалась исследовательско-поисковая реакция способность преодолевать препятствия для достижения цели. Эффект соединения № 53 проявлялся в 10 раз меньших дозах по сравнению с бифуралином. Оба соединения в меньшей степени влияли на эмоциональную реактивность и сомато-вегетативные расстройства.

После 2-4-кратного введения соединения № 30 проявления депрессии поведения устранялись полностью. Наряду с восстановлением и расширением спектра проявлений позитивного эмоционального состояния (ответов на ласку, игры, удовольствия), редуцировались проявления негативного эмоционального состояния (голосовые реакции, отказ от пищи, пассивная враждебность при контактах, страх). Восстанавливалась и усиливалась мотивационная активность, осложненная необходимостью преодоления препятствий для достижения цели (пищедобывательное поведение, охота, избегание аверсивных воздействий). Повышалось стремление к установлению доброжелательных контактов с партнерами.

Соединение № 34 проявляло свое действие преимущественно за счет устранения пассивно-оборонительных форм проявлений негативного эмоционального состояния и страха. Мотивационная активность возрастала главным образом за счет усиления выраженности пищевого поведения и охоты.

Миансерин не приводил к устранению проявлений вызванной резерпнином депрессии поведения у кошек. Миансерин не устраняет также снижения двигательной активности и гипотермии у резерпинизированных мышей и крыс.

Таким образом, в условиях эксперимента на адекватной модели

длительной депрессии поведения у кошек (вызванной введением резерпина) были выявлены антидепрессивные свойства и индивидуальные черты спектра психотропной активности ряда АД, в том числе из группы атипичных известных и потенциально активных соединений. Сравнительно длительное течение депрессии поведения дало возможность проследить в эксперименте различия в динамике развития эффекта разных АД при повторном введении. АД, не проявляющие активности по тесту антагонизма с резерпином, не выявляются и при изучении на данной модели депрессии поведения у кошек (миансерин). Однако разработанная модель, в отличие от классического резерпинового теста, позволяет осуществлять изучение влияния веществ на весь спектр эмоционально-поведенческой реактивности и выявлять индивидуальные особенности психотропного действия соединений на доклиническом этапе исследований.

ЕСТЬ ЛИ У ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ?

Ю. А. Александровский, Г. Г. Незнамов

Большинство исследователей разделяет точку зрения о том, что психофармакологические препараты не обладают этиологическим терапевтическим действием при психических заболеваниях, эндогенные механизмы "запуска" которых в большинстве случаев остаются невыясненными. Непосредственно или опосредованно вмешиваясь с помощью фармакокинетической трансформации в разные звенья патогенеза того или иного психопатологического синдрома, психотропные препараты вызывают его определенную фармакодинамику и способствуют вследствие этого редукции болезненных нарушений, обнаруживаемых на клиническом "уровне".

Исходя из сказанного следует, что прямого влияния на те или иные психические (и в том числе психопатологические) феномены психотропные препараты не оказывают, оно всегда реализуется через первичные биологические механизмы организма, обеспечивающие возможность адаптированной психической деятельности (рис. 22). В связи с этим введение в качестве основного критерия синдромологического обозначения тропности психофармакологических препаратов может рассматриваться лишь как необходимая жаргонная квалификация характерного для них клинического эффекта. В наибольшей мере это относится к понятию "антидепрессивные" препараты. В отличие от других дифиниций, в этом терминологическом обозначении прямо подчеркивается обращенность препаратов к психопатологическому феномену. Укоренившиеся названия других групп психотропных препаратов отражают более обобщенный характер их фармакологического и общебиологического действия. Так, понятие о нейролептических средствах не основывается на базе оценки их "антипсихопатологического" эффекта, представление о действии психостимуляторов и транквилизаторов носит расплывчатый и малоопределенный "синдромологический" характер, группа "ноотропов" вообще объединяется с точки зрения

Схема действия психотропного препарата

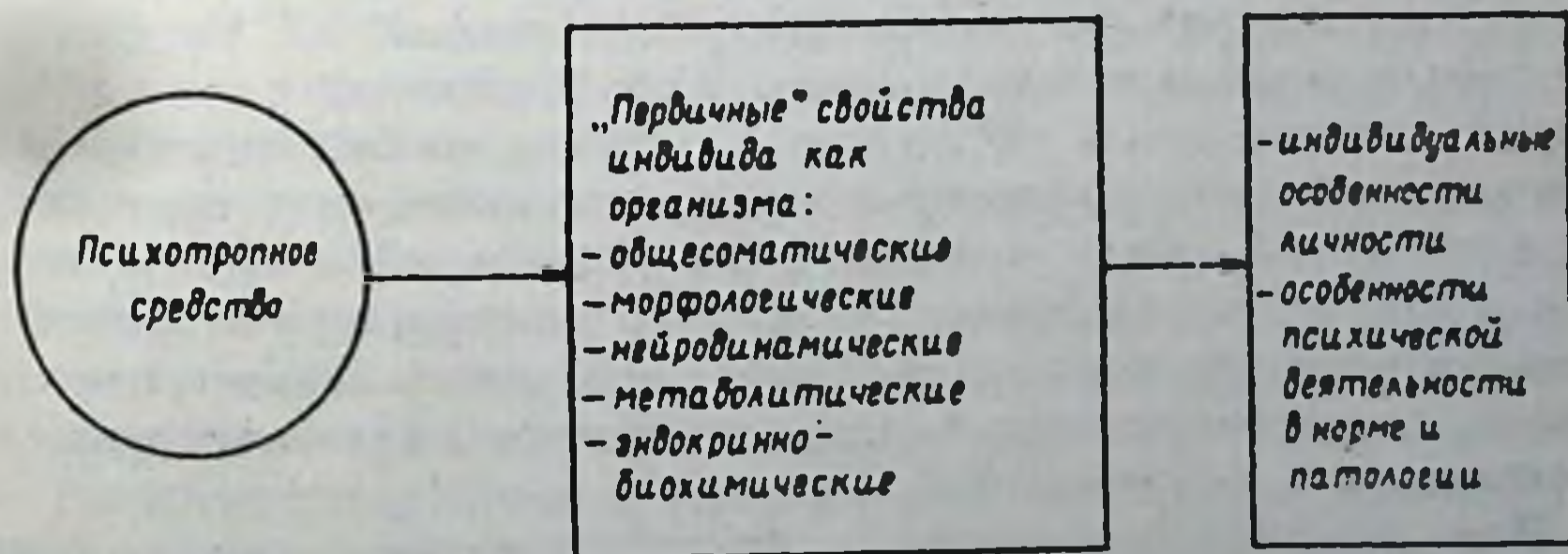


Рис. 22. Схема действия психотропного препарата

своеобразия их нейрометаболического действия. Сведение биологического эффекта к одноплановому психопатологическому влиянию, как это имеет место в отношении антидепрессантов, вызывает необходимость оценивать ряд препаратов, как атипичные или говорить о средствах с комбинированным эффектом: антидепрессантах-седатиках или наоборот - антидепрессантах-активаторах и т.д. (Г.Я. Авруцкий с соавт., 1974, 1981; И. Темков, К. Киров, 1971; Kielholz, 1970). При этом само понятие "антидепрессивного" эффекта препаратов (т.е. их способность воздействовать на депрессию, пониженное настроение) не является вполне определенным из-за нечеткости и многозначности определения депрессии, которым обозначается и нозологическая форма, и синдром, и симптом пониженного настроения в структуре сложных психопатологических состояний (Ю.Л. Нуллер, 1981; В.А. Точиллов, 1982; Weitbrecht, 1970).

Сложности в принципах определения антидепрессивного эффекта психотропных средств и его клинико-фармакологического анализа наглядно проявились при проведенном нами изучении действия транквилизаторов при депрессивных расстройствах.

Материал и методика исследования

В клиническом отделении изучено 203 специально отобранных больных, преимущественно с невротическими и неврозоподобными расстройствами (группа включала больных неврозами /26 чел./, с декомпенсацией психопатий /58 чел./, остаточными явлениями органического поражения головного мозга /67 чел./ и некоторые другие нозологические формы). Основным критерием отбора больных являлось наличие в клинической картине (несмотря на полиморфизм психопатологической симптоматики) депрессивных проявлений, вне зависимости от структуры психопатологических нарушений и нозологической принадлежности заболевания. Именно такой подход к подбору больных делал возможным изучение особенностей антидепрессивной направленности действия транквилизаторов при широком диапазоне депрессивных или близких к ним состояний.

Из числа изученных больных, у 108 перед назначением терапии пониженное настроение являлось компонентом других невротических или неврозоподобных расстройств (наиболее часто астенических, сенесто-ипохондрических или обсессивно-фобических). У 67 больных депрессивные нарушения в виде пониженного настроения с тревогой, астенией, эмоциональной лабильностью (реже с тоской, идеаторной и двигательной заторможенностью), являлись ведущими и определяющими психический статус больных, у 28 больных отмечались отчетливые признаки "эндогенизации" различных по структуре депрессий с характерными суточными колебаниями настроения, аффектом тоски или апатии, отсутствием актуальности содержания психотравмирующих обстоятельств в переживаниях.

Всем больным назначались в общепринятых индивидуально подбираемых дозах транквилизаторы преимущественно группы бензодиазепи-

на (дiazепам, хлордiazепоксид, оксазепам и др.). Методика последующей терапии зависела от особенностей изменений, наступавших в состоянии больных под влиянием транквилизаторов. У 177 больных (87,1%), учитывая определенный терапевтический сдвиг в течение первых двух недель, курсовое лечение включало только транквилизаторы (1 группа). У 26 больных (12,8%) в связи с отсутствием на протяжении 14 дней какого-либо положительного изменения в депрессивной симптоматике (2 группа), а в ряде случаев при ее нарастании, транквилизаторы комбинировались с "классическими антидепрессантами" — мелипрамином и amitриптилином, начиная с 15–20 дней терапии.

Эффективность терапии оценивалась в условных баллах с помощью разработанной в лаборатории квантифицированной системы оценки действия препаратов (Александровский, 1973) до начала лечения (исходный фон), на 3, 5, 14 и 30 дни назначения транквилизаторов или их сочетаний с АД. Для клинико-фармакологического анализа отобраны показатели, позволяющие оценить терапевтическую динамику невротических и депрессивных расстройств. Они объединены в 4 основные группы, отражающие различные аспекты влияния препаратов: 1 — на тревогу и связанные с ней аффективные проявления (тревога, страх, аффективная лабильность и повышенная раздражительность); 2 — на депрессивный аффект (пониженное настроение) и связанную с ним моторную и интеллектуальную заторможенность; 3 — на расстройства сна (нарушения засыпания, пробуждения, глубины и длительности ночного сна); 4 — на структурно более сложные невротические и неврозоподобные расстройства (астенические, сенесто-ипохондрические и обсессивно-фобические).

Клинико-фармакологический анализ терапевтического действия транквилизаторов и антидепрессантов в зависимости от структуры депрессивных расстройств

В таблице 1 представлены данные о влиянии транквилизаторов на депрессивные расстройства в зависимости от их структуры. Оставляя в стороне детальный анализ полученного терапевтического эффекта (частично он был сделан ранее, Александровский, 1973), для рассмотрения обсуждаемых вопросов, необходимо подчеркнуть, что обратное развитие пониженного настроения прежде всего отмечалось в тех случаях, где оно являлось одним из симптомов других невротических и неврозоподобных расстройств.

Выраженное терапевтическое действие транквилизаторов наблюдалось также при неглубоких невротических, реактивных, соматогенных и циклотимических депрессиях. Причем, наиболее выражено оно было в тех случаях, когда в психопатологической картине заболевания отчетливо проявлялись реактивно спровоцированные переживания. Назначение транквилизаторов при эндогенных депрессиях у большинства больных было не эффективным и не вызывало отчетливой редукции депрессивных нарушений. Данные, представленные в таблице 1, характеризуют не окончательную эффективность терапии, а лишь направ-

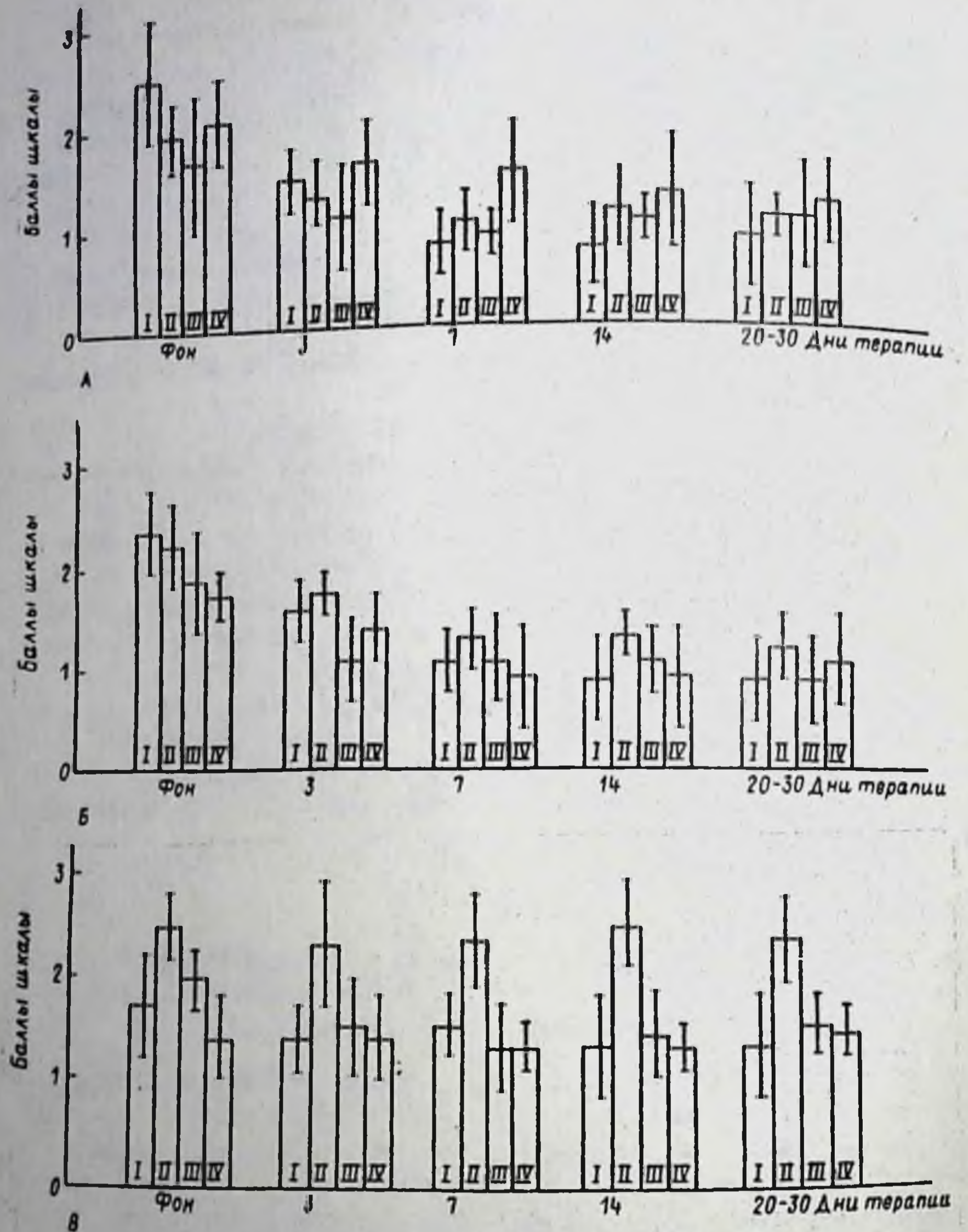


Рис. 23. Сравнительная характеристика клинико-фармакологического действия транквилизаторов в зависимости от структуры депрессивных расстройств. А - пониженное настроение в структуре невротических и неврозоподобных синдромов; Б - депрессии невротического уровня; В - эндогенные депрессии и психогенные с признаками "эндогенизации". I, II, III, IV - группы показателей психопатологических расстройств (описание в тексте). По оси абсцисс - выраженность психопатологических расстройств в баллах шкалы, по оси ординат - дни терапии

Таблица 1. Сравнительная характеристика тералевтического влияния транквилизаторов на депрессивные проявления в зависимости от структуры психопатологических расстройств

Структура депрессивных проявлений	Эффективность терапии (количество больных)		
	отчетливый терапевтический эффект	отсутствие эффекта и обострения симптоматики	Всего
пониженное настроение в структуре невротических и неврозоподобных синдромов	105	3	108
депрессии невротического "уровня"	64	3	67
эндогенные и психогенные депрессии с признаками "эндогенизации"	8	20	28
Итого:	177	26	203

ленность изменений депрессивной симптоматики в процессе лечения (для достижения стабильного терапевтического результата действие транквилизаторов в ряде случаев оказывалось недостаточным). Однако они свидетельствуют об отчетливой зависимости между влиянием этих препаратов на депрессивные расстройства и их психопатологической структурой.

В большей степени эти различия выявлялись при анализе динамических изменений симптоматики в процессе терапии (рис. 23). При этом транквилизаторы, в тех случаях где они оказывались эффективными, в первую очередь влияли на тревогу, внутреннее беспокойство, раздражительность, эмоциональную лабильность и нарушения сна. Их терапевтическое действие, как правило, проявлялось уже в первые дни лечения при сложных по структуре невротических и неврозоподобных состояниях и неглубоких невротических депрессиях. Вслед за ослаблением тревоги и эмоционального напряжения, как бы "вторично", происходила редукция и депрессивных проявлений.

Применение транквилизаторов при лечении больных с эндогенными депрессиями приводило лишь к некоторому ослаблению симптоматики, сочетающейся с депрессивными расстройствами (тревога, вегетативные дисфункции, нарушения сна), однако собственно депрессивные нарушения оставались интактными к действию препаратов (рис. 23). У этих больных эффективным оказалось применение трициклических антидепрессантов (рис. 24). При этом обратное развитие тоски, идиаторной и двигательной заторможенности, пониженного настроения происходило в отдаленном периоде терапии (10-20 дни).

Представленные данные показывают неидентичность "точек при-

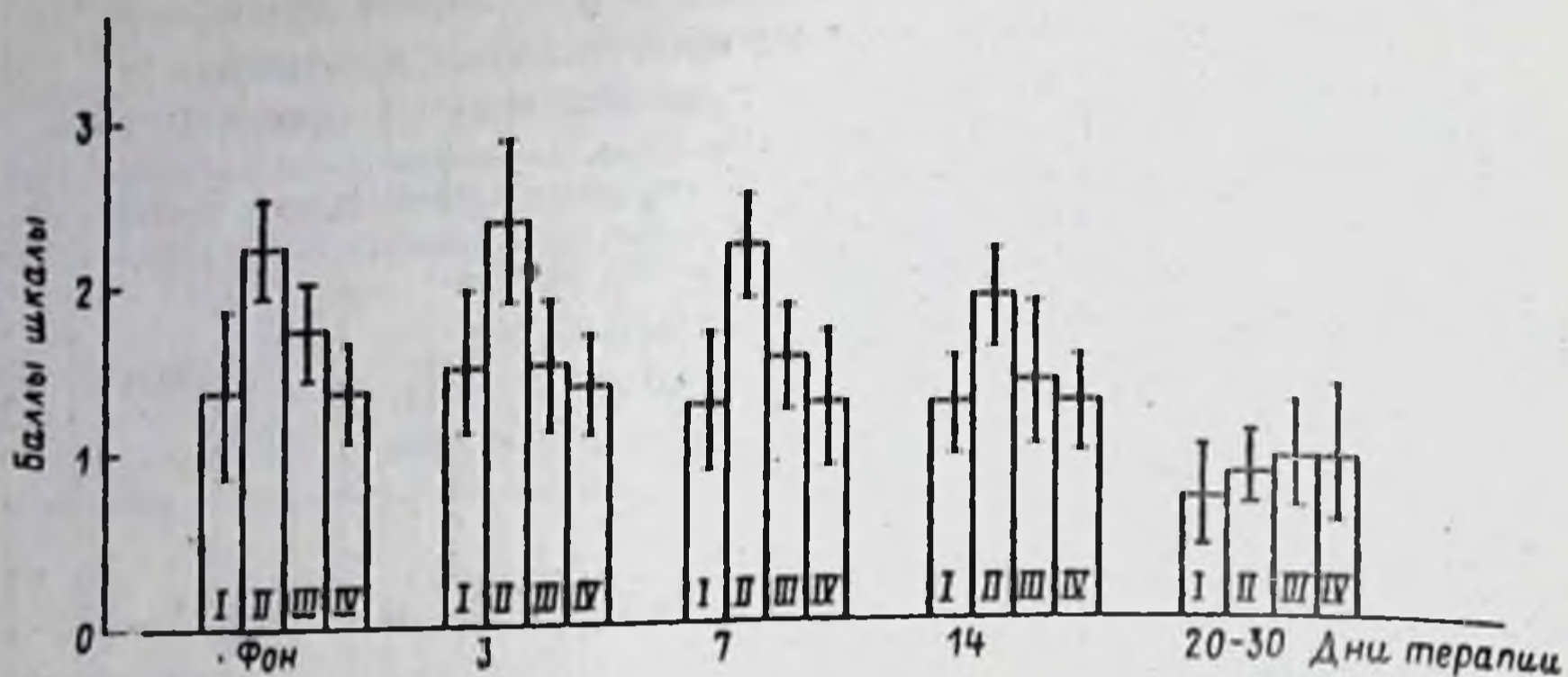


Рис. 24. Терапевтическая динамика эндогенных депрессивных нарушений под влиянием антидепрессантов после неэффективного лечения транквилизаторами. I, II, III, IV - группы показателей психопатологических расстройств (описание в тексте). По оси абсцисс - выраженность психопатологических расстройств в баллах шкалы; по оси ординат - дни терапии

ложения" в патогенетической цепи, определяющей депрессивные расстройства, изучавшихся транквилизаторов и антидепрессантов. Их анализ позволяет сделать вывод о том, что чем больше признаков "эндогенности" присутствует в структуре депрессии, тем менее эффективным оказывается "антидепрессивное" действие транквилизаторов. Следует подчеркнуть, что этот вывод совпадает с мнением многих исследователей /Темков, Киров, 1971, Авруцкий с соавт., 1974, 1981 и др./. Исходя из сказанного и с учетом описанных ранее общих закономерностей клинко-фармакологического действия транквилизаторов Александровский, 1973, 1976, логично считать, что действие психотропных средств этой группы адресовано ко всем расстройствам невротического уровня и при их назначении происходит редукция типичных для него психопатологических образований, включая и невротическую депрессию. Это является характерным примером того, что "общеуровневая" тропность, адресующаяся вероятно к общим патогенетическим звеньям патологического процесса, определяет и частности клинического эффекта.

Терапевтическая динамика депрессивных проявлений под влиянием транквилизаторов отличается от собственно тимоаналептического действия антидепрессантов тем, что при их назначении "вторичное" влияние на депрессивную симптоматику наступает быстро и обусловлено собственно транквилизирующими анксиолитическими свойствами препаратов этой группы. У антидепрессантов же тимоаналептическое действие связано не с быстрым, а с медленным (отставленным) воздействием на психопатологические проявления, далеко не всегда взаимосвязанным с другими антипсихотическими эффектами. Подтверждением этому является сопоставление скорости обратной динамики депрессивных проявлений в рассмотренной группе больных. При назначении

транквилизаторов редукция симптоматики отчетливо наступала в первые 3-5 дней терапии. Не наблюдалось отставленного действия этих препаратов в отношении депрессивных расстройств в последующие периоды лечения (14-30 дни). Если применение транквилизаторов в первые дни оказывалось неэффективным, то в последующем могла происходить лишь незначительная девиация степени выраженности отдельных симптомов, без структурных изменений психопатологического (депрессивного) синдрома.

При назначении же применявшихся антидепрессантов в первые дни как правило проявлялось не основное тимолептическое, а дополнительное по отношению к нему действие, специфическое для каждого конкретного препарата (седативное у амитриптилина и психостимулирующее у мелипрамина). В результате у больных происходило изменение уровня тревоги, структуры ночного сна без отчетливой редукции пониженного, депрессивного настроения, тоски, переживаний депрессивного характера. Первые признаки ослабления этих расстройств начинались только после 7-14 дней терапии антидепрессантами. Указанная ретардация собственно тимолептического эффекта психотропных средств вероятно обусловлена основными механизмами их действия и временем, необходимым для адаптивной перестройки нейрохимических систем мозга (изменение активности центральных серотонин- и катехоламинергических систем, чувствительности рецепторов и т.д.), с которой связывается клиническое проявление антидепрессивного действия препаратов /Вальдман, 1982/. Модификация фармакокинетических параметров антидепрессивной терапии за счет изменения способа введения (парентерально) или увеличения доз препаратов, повышая в целом ее эффективность лишь незначительно влияет на скорость наступления клинического эффекта [Авруцкий с соавт., 1974, 1981; Адамсоо, 1981].

С позиций клинико-фармакологического анализа приведенные данные позволяют обратиться к рассмотрению общего (специфического) и частного (факультативного) в самом понятии "депрессия" и с учетом этого попытаться обозначить границы клинического действия психотропных препаратов с "истинным" и "подобным" антидепрессивным эффектом. При всем многообразии клинических вариантов депрессий, их психопатологическим "ядром" является так называемая "меланхолическая" (депрессивная) триада, состоящая из аффективного, идеаторного и двигательного компонентов. В наиболее типичном виде она, как уже отмечалось, представляет собой сниженное, тоскливое настроение, идеаторную и двигательную заторможенность. Вариабельность структуры указанных компонентов триады (различные сочетания тоски, тревоги и апатии, наблюдаемое в ряде случаев не торможение, а идеаторная и моторная расторможенность), усложнение депрессивного синдрома за счет сверхценных или бредовых идей, галлюцинаций и т.д. создают в клинической практике многообразие депрессивных расстройств (астеническая, динамическая, тревожная, бредовая депрессии и т.д.) /Крепелин, 1923, Вертоградова, Волошин, 1983, Снежневский 1983/. В последние годы в литературе описаны многие варианты депрессивных состояний со стертыми, атипичными, ларвирован-

ными, соматизированными и т.д. депрессиями /Ануфриев, 1978; Десятников, Сорокина, 1981; Kielholz, 1977/. При этом отмечается, что собственно аффективные проявления в структуре этих состояний менее дифференцированы, на первый план в части случаев вообще выступают вегетативные и соматические компоненты депрессии. Учитывая этнологическую гетерогенность депрессивных нарушений (соматогенные, эндогенные, психогенные) и их феноменологический полиморфизм, становятся понятными не только трудности диагностики депрессивных расстройств, но и неоднозначность оценки антидепрессивного действия разных групп психофармакологических препаратов. Анализ отмеченных особенностей терапевтического эффекта транквилизаторов при депрессивных расстройствах позволяет предположить, что он реализуется через влияние на наименее специфические психопатологические проявления, наблюдаемые при разных видах психической патологии, и соответствует быстрому компоненту действия психотропных средств /Березин, 1967/. В то же время медленный компонент действия препаратов более специфичен, именно он отражает "избирательное антипсихотическое действие" /Авруцкий с соавт., 1974, 1981/ и для его проявления необходимо наличие определенных психопатологических структур. Именно этим вероятно объясняется то обстоятельство, что изучение психотропного действия антидепрессантов у здоровых людей позволяет выявлять только быстрый компонент их клинического эффекта (транквилизирующий, седативный или психостимулирующий), но не собственно антидепрессивный /Согви, 1963; Petrilowitsch, 1968/.

Если в соответствии с представлениями о "мишенях" быстрого и медленного компонентов действия психотропных препаратов, в структуре различных депрессивных состояний условно выделить разные уровни симптоматики, то при всех вариантах депрессивного синдрома обязательным для медленного компонента действия будет являться сама направленность аффекта - пониженное, депрессивное настроение и выраженность собственно депрессивных проявлений. Именно эти показатели определяют специфичность тимоаналептического действия разных психофармакологических средств. Чем больший удельный вес имеют они в психопатологической структуре, тем более необходимыми для терапии и эффективными являются "классические" антидепрессанты (мелипрамин, амитриптилин и т.д.). При этом собственно тимоаналептическое действие психотропных препаратов наиболее отчетливо проявляется на уровне психопатологического (депрессивного) синдрома. Эффективность тимолептиков тем выше, чем ближе у больных структура депрессивных расстройств к типичной эндогенной фазе. Если депрессивные проявления являются симптомом пониженного настроения астенических, невротических, невротоподобных и т.д. расстройств или компонентом более сложных патологических состояний (депрессивно-бредовых, депрессивно-параноидных и т.д.), то их редукция под влиянием транквилизаторов, психостимуляторов, нейролептиков не отражает специфического собственно тимоаналептического действия, которое отсутствует у этих средств. Обратное развитие аффективных расстройств под их влиянием происходит только вслед за

ослаблением основных психопатологических нарушений. Это¹ позволяет с большой долей условности говорить об антидепрессивном действии всех групп препаратов, кроме антидепрессантов, что подтверждается их неэффективностью при лечении типичных депрессивных расстройств. Собственно тимоаналептическим свойствам препаратов соответствует их тералептическое действие при эндогенных депрессиях. Чем более эффективны в этих случаях препараты, тем больше оснований для их отнесения к антидепрессантам и отграничения от средств с неспецифическим "антидепрессивноподобным" действием.

Отмеченные особенности антидепрессивного эффекта разных психотропных препаратов, выявляемые в клинической практике, в известной мере могут учитываться и при экспериментально-фармакологических исследованиях. Прежде всего при этом следует учитывать, что большинство экспериментальных поведенческих моделей депрессий у животных является вариантами "психогенных", реактивно обусловленных состояний, вызванных воздействием различных стрессогенных факторов. Отмечаемый при состояниях такого генеза тералептический "антидепрессивный" эффект того или иного препарата в первую очередь вероятно отражает неспецифический характер быстрого компонента их действия, по направленности транквилизирующий (депримирующий) или психоэнергизирующий (стимулирующий), а не собственно антидепрессивный. Специфический тимоаналептический эффект проявляется в клинике наиболее полно у больных с эндогенными депрессиями, моделирование которых в эксперименте путем создания "реактивной" ситуации по-видимому невозможно. Представляется логичным с целью изучения типичного антидепрессивного действия вновь создаваемых препаратов с предполагаемой антидепрессивной активностью, обращаться прежде всего к "биохимическим" (а не поведенческим) моделям, воссоздающим отдельные биохимические (нейрохимические) механизмы депрессий. Вероятно для выявления в эксперименте всех особенностей спектра психотропной активности новых антидепрессантов целесообразно их комплексное исследование на этих двух видах моделей, точно также как для полной оценки препаратов при клиническом изучении является необходимым их применение при широком спектре депрессивных состояний.

Приведенные соображения позволяют, отвечая на поставленный в заголовке статьи вопрос, сделать заключение о том, что типичные препараты группы транквилизаторов не обладают собственно антидепрессивным действием. Однако на определенном этапе (уровне) развития депрессивного состояния за счет общего транквилизирующего эффекта они могут снижать интенсивность или обрывать депрессивную симптоматику.

С учетом выявленных неидентичных клинико-фармакологических закономерностей действия транквилизаторов и антидепрессантов можно предполагать, что для лечения больных с депрессиями, отличающимися сложной психопатологической структурой (а именно такие варианты встречаются наиболее часто), целесообразно применение комбинированной терапии. Проводимые в нашей лаборатории исследования

[Александровский с соавт., 1982] показывают правомерность сделанного предположения и позволяют ставить вопрос о необходимости создания новых психотропных препаратов, действие которых адресовано одновременно к разным патогенетическим звеньям, определяющим психопатологическую структуру депрессивных состояний. Для клинической практики важно иметь препарат одновременно обладающий как собственно транквилизирующим, так и антидепрессивным эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

- Авдулов Н.А., Майсов Н.И. - Бюлл. эксп. биол. мед., 1981, 1, 564-566
- Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. - "Фармакотерапия психических заболеваний". М., 1974.
- Авруцкий Г.Я. и соавт. - "Биологическая терапия психических заболеваний". Л., Медицина, 1975.
- Авруцкий Г.Я., Недува А.А. - Лечение психических больных, М., 1981
- Адамсоо А.М. - В кн.: "Развитие психиатрии и психофармакологии в Тартуском университете". Вып. 581, 1981, 84-90.
- Александровский Ю.А. - "Клиническая фармакология транквилизаторов". М., 1973.
- Александровский Ю.А. - "Состояния психической дезадаптации и их компенсация". М., 1976.
- Александровский Ю.А. и соавт. - Фармакол. токсикол., 1982, 3, 36-41.
- Алюхина И.П., Гамалея Н.Б. - Ж. невропат. и психиатр., 1980, 6, 921-930.
- Ануфриев А.К. - Ж. невропат. и психиатр., 1978, 9, 1342.
- Ашмарин И.П. и соавт. - Молек. биол., 1978, 12, 965-979.
- Бергельсон Л.Д. - "Молекулы, мембраны, клетки". М., 1982
- Березин Ф.Б. - В кн. "Современные психотропные средства". М., 1967, 7-9.
- Бауманис Э.А. - Изв. АН Латв.ССР, 1981, 1, 100-119.
- Бельтюкова Т.А. - Новые лекарственные препараты (экспресс-информ.), 1980, 12, 16-20
- Вальдман А.В. - В кн.: "Нейрохимические основы психотропного эффекта". М., 1982, 8-32.
- Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. - "Психофармакология эмоций". М., 1976.
- Вальдман А.В. - В кн.: "Нейрофизиологический подход к анализу внутригруппового поведения". М., 1976, 74-110.
- Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. - "Фармакологическая регуляция эмоционального стресса". М., Медицина, 1979.
- Васильевых Л.Г. и соавт. - Хим. фарм. журн., 1979, 7, 20-24.
- Вертоградова О. П., Волошин В.М. - Ж. невропат. и психиатр., 1983, 8, 1189-1194.
- Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. - "Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран", М., 1980.
- Ганкина Е.М., Майсов Н.И. - Бюлл. эксп. биол. мед., 1983, 8, 52-54.
- Глушков Р.Г. - и соавт. - Хим. фарм. журн., 1981, 5, 58-62.
- Горкин В.З. - "Аминоксидазы и их значение в медицине". М., 1981
- Горкин В.З. - Вопросы мед. химии, 1983, 28, 2, 2-9.

- Григорьева Е.К., Добрецов Г.Е. - Бюлл. exper. мед., 1976, 82, 1084-1088
- Десятников В.Ф., Сорокина Т.Т. - "Скрытая депрессия в практике врачей". Минск, 1981.
- Дмитриев А.Д. - В сб.: "Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства". М., 1982, 7-40.
- Добрецов Г.Е. и соавт. - Бюлл. exper. мед., 1977, 84, 311-314.
- Долженко А.Т. - В кн.: "Материалы II съезда фармакологов Украинской ССР". Киев, 1973, 68-69.
- Долженко А.Т. - Бюлл. экон. биол. мед., 1976, 5, 556-558.
- Жариков С.И., Калмыков В.П., Буданцев А.Ю. - В сб.: "Нерохимия и физиология синаптических процессов". Пушкино, 1976, 101-115.
- Звартау Э.Э. - В сб.: "Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости". Л., 1978, 143-158.
- Ивков В.Г., Берестовский Г.Н. - "Липидный бислой биологических мембран". М., 1982.
- Каменская М.А. - В сб.: "Итоги науки и техники. Физиология человека и животных". М., 1982, 1-107.
- Козловская М.М. - В сб.: "Нейрофармакологическая регуляция системных процессов". Л., 1974, 12-30.
- Козловская М.М. - В сб.: "Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия". Л., 1975, 98-107.
- Козловская М.М. - В сб.: "Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости". Л., 1978, 66-77.
- Козловская М.М., Каткова Е.Б. - В кн.: "Достижения современной нейрофармакологии". Л., 1982, 56-62.
- Крепелин Э. - "Введение в психиатрическую клинику". 4-е изд., М-Пг., 1923, т. 1.
- Кульбак С. - "Теория информации и статистика". М., 1967.
- Лаврецкая Э.Ф., Татьяненко Л.В., Мошковский Ю.Ш. - Фармакол. токсикол., 1980, 3, 292-295.
- Ланжер С.З. - В кн.: "Нейротрансмиттерные системы". М., 1982, 59-69.
- Лалин И.П. - В кн.: "Итоги науки. Фармакология, химиотерапевтические средства, токсикология", М., 1971, 7-44.
- Лалин И.П. - Ж. Всесоюз. хим. общ., 1976, 2, 151-156.
- Лалин И.П. - В сб.: "Антидепрессанты и ноотропы". Труды НИИ Психоневрол института им. В.М. Бехтерева 1982, 101, 88-101.
- Магура И.С., Горбова Е.В., Замеховский И.З. - Нейрофизиология, 1972, 4, 651-658.
- Майсов Н.И., Толмачева Н.С. - Фармакол. токсикол. 1980, 3, 302-306.
- Машковский М.Д. - В кн.: "Нейрохимические основы психотропного эффекта". Сб. трудов НИИ фармакологии АМН СССР, М., 1982, 33-38.
- Машковский М.Д., Андреева Н.И. - Ж. невропат. и психиатр. 1975, 3, 430-435
- Машковский М.Д. и соавт. - Фармакол. токсикол., 1975, 5, 531-536.

- Машковский М.Д., Полежаева А.И., Андреева Н.И. - Хим. фарм. журн., 1979, 1, 19-29.
- Машковский М.Д. и соавт. - Хим. фарм. журн., 1980, 6, 11-14.
- Машковский М.Д., Андреева Н.И. - Фармакол. токсикол., 1981, 6, 698-702.
- Машковский М.Д. и соавт. - Бюлл. эксп. биол. мед., 1981, 2, 169-171.
- Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. - "Фармакология антидепрессантов". М., 1983.
- Нуллер Ю.Л. - "Депрессия и деперсонализация". Л., 1981.
- Петров Р.В., Березин И.В. - Ж. Всесоюзн. хим. общ., 1982, 27, 362-371.
- Рожанец В.В. и соавт. - Бюлл. эксп. биол. мед., 1983, 7, 46-48.
- Рожанец В.В., Русаков Д.Ю. и соавт. - Бюлл. эксп. биол. мед., 1983, 12.
- Русаков Д.Ю., Вальдман А.В. - Фармакол. токсикол., 1983, 5, 107-111.
- Саатов Т.С. - В кн.: "Липиды биологических мембран", 1982, 5-15.
- Северина И.С. - Биохимия, 1980, 45, 1897-1908.
- Снежневский А.В. - Вестник АМН СССР, 1962, 1, 7-18.
- Снежневский А.В. (ред. - "Руководство по психиатрии". 1983, т. 1-2.
- Темков И., Киров К. - "Клиническая психофармакология". М., 1971.
- Точиллов В.А. - В кн.: "Антидепрессанты и ноотропы". Л., 1982, 67-74.
- Ткачук В.А. - "Введение в молекулярную эндокринологию", М., 1983.
- Aghajanian L., Wang R. - In: "Psychopharmacology: a generation of progress". Eds. M. Lipton et al., Raven Press, 1979, 9, 171-183.
- Agnati L.F., Celani M.F., Fuxe K. - Acta Physiol. Scand., 1983, 118, 79-81.
- Andree T., Clarke D. - Biochem. Pharmacol., 1982, 31, 5, 825-830.
- Aprison M., Hingtgen J., Nagayama H. - In "Advances in the Biosci.", 1982, 40, 171-178.
- Ariens E.J. Pharmaceutisch Weekblad Sci. 1983, 5, 1, 1-128.
- Asakura M., Tsukamoto T., Hasegawa K. - Brain Res., 1982, 255, 192-197.
- Asberg M., - Clin. Pharmacol. Therap., 1974, 16, 215-229.
- Asberg M., Bertilsson L. - In: "Neuro-psychopharmacology". Proceed. of the 11th Congress of the Colloquium internationale Neuro-psychopharmacology, 1979, 105-117.
- Awasti P., Shanker K. et al., - Pharm. Res. Commun., 1982, 14, 983-992.
- Azmitia E. - In: "Handbook of Psychopharmacology", L. Iversen et al., (Eds) 3, Plenum Press N.Y., 1978, 233-314.
- Baker S.P., Pitha J. - J. of Pharmacol. and Exper. Ther., 1982, 220, 247-251.
- Barbaccia M., Brunello N. - Neuropharmacology, 1983, 22, 373-383.
- Batzri S., Korn E.D. - Biochem. Biophys. Acta, 1973, 298, 1015-1019.
- Baumann P., Maltre L. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1977, 300, 31-37.

- Beckmann H., Goodwin F. - *Neuropsychobiology*, 1980, 6, 91-100.
- Bergstrom D., Kellar K. - *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1979, 209, 256-261.
- Berrettini W., Prozialek W., Vogel W. - *Arch. Gen. Psychiat.*, 1978, 35, 600-605.
- Biegon A., Rainbow T., Mc Ewen B. - *Brain Res.*, 1982, 242, 197-204.
- Biegon A., Rainbow T. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1982, 82, 245-246.
- Biegon A., Samuel D. - *Biochem. Pharmacol.*, 1979, 28, 3361-3366.
- Blackburn T., Foster G., Greenwood D., Howe R. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1978, 52, 3-4, 367-374.
- Blackshear M., Steranka L., Sanders-Bush E. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1981, 76, 325-334.
- Blackshear M., Sanders-Bush E. - *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1982, 221, 303-308.
- Bock J., Nelson J. et al. - *Clin. Pharmacol. a. Ther.*, 1983, 33, 322-328.
- Boehme R., Ciarenello R. - *Brain Res.*, 1982, 266, 57-65.
- Bohman H., Halaris A., Karbovski M. - *Life Sci.*, 1981, 29, 833-841.
- Boksay I., Pependiker K., Weber R., Söder A. - *Arzneimittelforschung*, 1979, 292, 193-204.
- Borbe H., Zubc J. - *Brain Res.*, 1983, 264, 178-181.
- Briley M., Fillion G. et al. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, 64, 191-194.
- Briley M., Langer S., Sette M. - *Proc. of the B.P.S.*, 16-18 th sept. 1981, 817.
- Briley M., Raisman R. et al. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1982, 81, 309-314.
- Brinkschulte M., Breyer-Pfaff U. - *Biochem. Pharmacol.*, 1982, 31, 1749-1855.
- Brodie B., Shore P. - "*Ann. N.Y. Acad. Sci.*", 1957, 66, 631-642.
- Brown J., Doxey J., Handley S. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, 67, 33-40.
- Brunelle N., Barbaccia M. et al. - *Neuropharmacology*, 1982, 21, 1145-1149.
- Brunello N., Chuang D. and Costa E. - *Science* 215: 1112-1114.
- Carlsson A., Hillarp N., Waldeck B., - *Med. Exp.*, 1962, 6, 47-53.
- Carlsson A. - *Pharmacopsychiatria*, 1982, 15, 4, 116-120.
- Cawthon R., Breakfield X. - *Nature*, 1979, 281, 692-694.
- Cazzulo C., Sacchetti E. et al. - In: "Typical and atypical antidepressants clinical practice". Ed. E. Costa, G. Racagni. Raven Press, N.Y., 1982, 237-247.
- Cerrito F., Raiteri M. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1981, 70, 425-426.
- Chan B., Madras B. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1983, 87, 357-365.
- Chuang D., Brunello N. et al. - In: "New Vistas Depression", Oxford et al., 1982, 133-139.
- Chuang D., Kinnier W., Farber L. and Costa E. - *Molec. Pharmacol.*, 1980, 18, 348-355.
- Clements-Jewery S., Robson P. - *Neuropharmacology*, 1982, 21, 725-727.
- Cohen R., Ebstein R. et al. - *J. Neurosci.*, 1982, 2, 1588-1595.
- Colpaert F., Lenaerts F. et al., - *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, 1975, 215, 40-90.
- Constantinidis J., Dick P., Tissot R. - *Neuropsychobiology*, 1981, 7, 113-121.
- Coper H., Tahadrich E., et al., *Progr. Neuropsychopharmacol.*, 1979, 3, 5-6, 441-463.

- Coppen A., Wood K. - In: "Drug concentration in neuropsychiatry". Ciba Found. Symp., 1980, 157-166.
- Corne S., Pickering R., Warner B. - Brit. J. Pharmacol., 1963, 20, 106-120.
- Cornu F. - In: "Psychiatrie der Gegenwart", 1963, 1, 2, 495-659.
- Costa E. - Biochem. Psychopharmacol., 24, Ed. F. Cattabeni et al., Raven Press, 1980.
- Costa E., Racagni G. - Adv. Biochem. Psychopharmac., 1982, 31, 32.
- Coto T., Keabian J. - Life Sci., 1978, 23, 1705-1713.
- Creese J., Sibley D., - In: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1981, 21, 357-391.
- Creese J., Sibley D. - Biochem. Pharmacol., 1982, 31, 2568-2569.
- Crepi F., Budu M., McRae-Degueurce A, Pujol J. - Brain Res., 1980, 191, 501-509.
- Crowe F., Smith C. - Science, 1978, 202, 322-324.
- Crutcher K., Davis J. - Brain Res., 1980, 182, 107-117.
- Daniel W., Adamus A. et al. - Naunyn-Schmiede. Arch. Pharmacol. 1981, 317, 209-212.
- Dahlstrom A. - Brain Res., 1973, 62, 441-460.
- Davis A., Morris J., Tang Siu W. - Europ. J. Pharmacol., 1983, 86, 353-359.
- Denney R. et al. - Science, 1982, 215, 1400-1403
- Descaries L., Beaudet A., Watkins K. - Brain Res., 1975, 100, 563-588.
- Djiane J., Delouis C., Kelly P.A. - Mol. Cell. Endocrinol., 1982, 25, 163-170.
- Doss R., Perkins J., Harden T. - J. Biol. Chem., 1981, 256, 12281-12284.
- Dumbrille-Ross A., Tang Siu W., Coscina D. - Psychiat. Res., 1982b, 7, 145-151.
- Edwards D., Burns M. - Life Sci., 1975, 15, 2045-2058.
- Eldefrawi M., Warnick J. et al. - Biochem. Pharmacol., 1981, 30, 1391-1394.
- El-Fakahany E., Riechelson E. - Brit. J. Pharmacol., 1983, 78, 97-102.
- Emrich H., Günter R., Dose M. - Neuropharmacology, 1983, 22, 385-388.
- Enna S., Shore P. - J. Biochem. Pharm., 1971, 20, 2910-2912.
- Enna S., Mann E. et al. - In: "Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives". 1981, 91-105.
- Fillion G., Fillion M.P. - Nature, 1981, 292, 349-351.
- Fletcher J.E., Yang C.C., Rosenberg P. - Toxicol. Applied. Pharmacol., 1982, 66, 39-54.
- Fowler C. - "Drugs of the Future", 1982, 7, 501-517.
- Fowler R., Callingham B. et al. - Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 97-101.
- Fowler C., Orelan L., Callingham B. - Pharm. and Pharmacol., 1981, 33, 5, 341-347.
- Fowler C., Tipton K. - J. Neurochem., 1982, 38, 3, 733-736.
- Frankhuyzen A., Mulder A. - Europ. J. Pharmacol., 1982, 81, 97-106.
- Fraser C.M., Venter J.C. - Biochem. Biophys. Res. Commun., 1980, 34, 390-397.
- Friedman E., Cooper T., Dallos A. - Europ. J. Pharmacol., 1983, 89, 69-76.
- Fujimoto M., Hirai K., Okabayashi T. - Life Sci., 1980, 30, 51-59.
- Fuller R.W. - In: "Antidepressants: neurochemical, behavioral, and clinical perspectives." 1981, 1-12.
- Fuller R., Henrich S. - Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol., 1979, 23, 2, 411-414.

- Fuller R., Hemrick-Luecke S., Perry K. - *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1981, 33, 4, 255-256.
- Fuxe K., Ogren S.-O. et al. - *Acta. Physiol. Scand.*, 1982, 114, 477-480.
- Fuxe K., Ogren S. et al. - In: "Advances in the Biosci.", 1982, 40, 49-63.
- Fuxe K., Ogren S.O. et al. - *Neuropharmacology*, 1983, 22, 389-400.
- Garattini S., Valzelli L. - "Serotonin", Amsterdam, 1965.
- Garcia-Sevilla J., Zis A. et al. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1981, 69, 121-123.
- Gerardy J. - *J. pharm. belg.*, 1980, 35, 2, 133-142.
- Gey K., Pletcher A. - *J. Neurochem.*, 1962, 6, 3, 239-243.
- Goodwin F., Cowdry R., Webster M. - In: "Psychopharmacology: a generation of progress", 1978, 1277-1288.
- Goodwin F., Wirz-Justice A., Wehr T. - In: "Typical and Atypical Antidepressants: Clinical practice", 1982, 1-11.
- Gorden P., Carpentier J. et al. - *Metabolism*, 1982, 31, 664-669.
- Graham R., Hiss H., Homcy C. - *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 15174-15181.
- Green A., Youdim M., Grahame-Smith D. - *Neuropharmacol.*, 1976, 15, 173-179.
- Greenwood D. - *J. Int. Med. Res.*, 1975, 3, Suppl. 3, 18-28.
- Grisham C.M., Barnett R.E. - *Biochemistry*, 1973, 12, 2635-2637.
- Hall T., Figueroa H., Yurgens P. - *Pharmacol. Res. Commun.*, 1982, 14, 5, 443-453.
- Hall H., Ross S. et al. - *Europ. J. Pharm.*, 1982, 80, 281-282.
- Hallberg H., Almgren O., Svensson T. - *Psychopharmacology*, 1981, 73, 201-204.
- Harden T., McCarthy K. - *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1982, 222, 600-605.
- Hecht K. et al., - *Acta Biol. Med. Germ.*, 1976, 35, 867-879.
- Hertz L., Mukerji S., Richardson J. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1981, 72, 267-268.
- Hirata F. and Axelrod J. - *Science*, 1980, 209, 1082-1090.
- Hoffman B., Lefkowitz R. - *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1980, 20, 581-608.
- Hoffman B., Mullikin-Kilpatrick D., Lefkowitz R. - *J. Biol. Chem.*, 1980, 255, 4645.
- Hollister L., Davis K. et al. - *Archs. gen. Psychiatr.*, 1978, 35, 1410-1415.
- Hollister L. - *N. Engl. J. Med.*, 1978, 20, 1106-1109.
- Horn A.S., Coyle J.T., Snyder S.H. - *Mol. pharmacol.*, 1971, 7, 66-80.
- Horn A., Trace R. - *Br. J. Pharmacol.*, 1974, 51, 399-403.
- Hrdina P., Elson-Hartman K. et al. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1981, 73, 375-376.
- Hrdina P., Pappas B. et al. - *Europ. J. Pharmacol.*, 1983, 83, 343-344.
- Insel P., Maguire M. et al. - *Mol. Pharmacol.*, 1976, 12, 1062-1069.
- Jamnicky B., Muck-Seler D., Deanovic Z. - *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, 1980, 4, 3, 253-260.
- Janovsky A., Okada F. et al. - *Science*, 1982, 218, 900-901.
- Jiekovsky I., Lippman W. - *Ann. Rep. in Med. chem.*, 1978, 13, 1-10.
- Jinberg J., Jenne M. - *Brit. J. Pharmacol.*, 1982, 77, 1, 13-21.
- Jones R., Roberts M. - *Brit. J. Pharm.*, 1977, 59, 3, 460.
- Johnson R., Schoemaker H., et al. - In: "New vistas in depression". Ed. S. Langer et al. *Advances in the bioscience*, 1982, 40, Pergamon Press, 107-113.

- Johansson O., Hökfelt T. et al. – *Neuroscience*, 1981, 6, 1857–1881.
- Johnston J. – *Biochem. Pharmacol.*, 1968, 17, 1285–1297.
- Kamijo K. et al. (Eds.) – In: "Monoamine oxidase. Basic and clinical frontiers". 1982, 378.
- Kaplan J. – *Sci.*, 1981, 212, 14–20.
- Kendall D., Stangel G., Enna S. – *J. Neurosci.*, 1982, 2, 354–360.
- Kellar K., Cascio C., et al., – *Europ. J. Pharm.*, 1981, 69, 515–518.
- Keller H., Burkard W., Da Prada M. – *Neurosci. Lett.*, 1981, 24, Suppl. 7, 366
- Kessler K. – In: "Psychopharmacology: a generation of progress". Ed. M. Lipton et al., Raven Press, 1978, 1289–1302.
- Kimble D. – *Psychol. bull.*, 1968, 70, 285–295.
- Kinnard M. – In: "Antidepressants" (Ed. Garattini), 1967, 89–97.
- Kinnier W., Chuang D. et al. – *Neuropharmacology*, 1981, 20, 411–419.
- Knoll J. – In: "Strategy in Drug Research" Ed. by J.A. Keverling-Buisman. "Elsevier", Amsterdam, 1982, 107–135.
- Knoll J., Esbery Z. et al., – *Biochem. Pharmacol.*, 1978, 27, 1739–1747.
- Koide T., Uymura K. – *Neuropharmacology*, 1980, 19, 349–354.
- Kovacs G., Telegdy G., – In: "Results in neuroendocrinology, neurochemistry and sup. research". Budapest, 1978.
- Kunos G. – *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, 18, 291–311.
- Lackovic Z., Parenti M., Neff N. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1981, 69, 347–352.
- Laduron P., Robbyns M., Schotte A. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1982, 78, 491–494.
- Langer S., Zarifian E., et al. – *Life Sci.*, 1981, 29, 211–220.
- Langer S. – *Brit. J. Pharmacol.*, 1977, 60, 481–497.
- Langer S. – *Medical Biology*, 1978, 56, 288–291.
- Langer S., Moret R., Raisman M. et al. – *Science*, 1980, 210, 1133.
- Langer S., Galzin A., Kamal L. – *J. Neurochem.*, 1982, 38, 305–312.
- Landan E.M., Richter J., Cohen S. – *J. of Med. Chem.*, 1979, 23, 3, 325–327.
- Lassen J.B. et al., – *Psychopharmacology*, 1979, 64, 149–153.
- Lapin I., Oxenkrug G. – *Lancet*, 1969, 1, 132–136.
- Lecubrier J., Puech A. et al. – *Brit. J. Psychiatry*, 1980, 136, 354–358.
- Lecubrier Y., Puech A., Frances H. – *Acta Psychiatr. Scand.*, 1981, 9, 290.
- Lee C., Snyder S., – *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 5250–5254.
- Lee C., Javitch J., Snyder S. – *J. Neurosci.*, 1982, 10, 1515–1525.
- Leusen J., Niemegeers C., Tollenaere J., Laduron P. – *Nature*, 1978, 272, 168–171.
- Laysen J., Geerts, R., et al. – *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1982, 256, 301–305.
- Limbird L., Lefkowitz R. – *Mol. Pharmacol.*, 1976, 12, 559–567.
- Lindberg U., Thorberg S. et al. – *J. med. Chem.*, 1978, 31, 448–456.
- Leonard B., – *Acta psychiat. belg.*, 1978a, 78, 5, 770–780.
- Leonard B. – *Brit. J. Clin. Pharm.*, 1978b, 5, Suppl. 1, 11–12.
- Leonard B. – *Neuropharmacology*, 1980, 19, 1175–1183.
- Loh H.H., Low P.Y. – *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1980, "O", 265–275.
- Lerer B., Ebstein R., Belmaker R. – *Psychopharmacology*, 1981, 75, 169–172.
- Levin B. – *Science*, 1982, 217, 555–557.
- Maas J. – *Arch. Gen. Psychiatry*, 1975, 32, 1357–1361.

- Maas J. – In: "Psychopharmacology: a generation of progress". Ed. M. Lipton et al., Raven Press, 1978, 955–960.
- Maas J. – TINS, 1979, 12, 306–309.
- Maggi A., U'Prichard D., Enna S. – Science, 1980, 207, 645–647.
- Maj J. – Pharmacopsychiat., 1982, 15, 26–30.
- Maj J., Mogilnicka E., Klimek V. – Pol. J. Pharmacol. and Pharm., 1978, 30, 2–3, 413–420.
- Maj J., Rogoz Z. et al. – Europ. J. Pharmacol., 1983, 87, 469–474.
- Manara L., Sestini M. et al. – J. Pharm. Pharmacol., 1966, 194–195.
- Marco E., Meek J. – Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1979, 306, 1, 75–79.
- McCall R., Aghajanian G. – Brain Research, 1979, 169, 11.
- McMinnon B., Warnack W., German D., Shore P. – Europ. J. Pharmacol., 1980, 61, 239–246.
- Mellerup E., Plenge P., Rosenberg R. – Psychiat. Res., 1982, 7, 221–227.
- Menkes D., Aghajanian G., Gallagher D. – Europ. J. Pharmacol., 1983, 87, 35–41.
- Minneman K., Dibner M. et al. – Science, 1979, 204, 866–868.
- Minneman K., Wolfe B., Molinoff P. – Brain Res., 1982, 252, 309–314.
- Mishra R., Janowsky A., Sulser F. – Neuropharmacology, 1980, 19, 983–987.
- Mocchetti I., Brunello N., Racagni G. – Europ. J. Pharmacol., 1982, 83, 151–152.
- Mohler H. – Trends in Pharmacol. Sci., 1981, 116–118.
- Moretti A., Caccia C. et al. – Biochem. Pharmacol., 1981, 30, 19, 2788–2791.
- Moretti A., Caccia C. et al. – Brit. J. Clin. Pharmacol., 1981 11, 5, 511–515.
- Muller P., Seeman P. – Life Sci., 1978, 21, 1751–1756.
- Murphy D., Campbell I., Costa J. – In: "Psychopharmacology: a generation of progress". Raven Press. N.Y., 1978, 1235–1247.
- Murrin L., Enna S., Kubar M. – J. Pharm. and Exp. Ther., 1977, 564–574.
- Naber D., Wirtz-Justice A. and Kafka M. – J. Neural. Transmission, 1982, 55, 277–288.
- Naborski S. – European J. Pharmacol., 1978, 51, 199–209.
- Naborski S. – TIPS, 1981, 2, 95–98.
- Nakamura S. – J. Physiol. (L), 1977, 267, 641–658.
- Nomura S., Watanabe M. et al. – Brain Res., 1981, 224, 199–203.
- Neff N., Yang H. – Life Sci., 1974, 14, 11, 2061–2074.
- Nielsen M., Braestrup C. – Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1977, 300, 1, 87–92.
- Nyback H., Walter J. et al. – Europ. J. Pharmacol., 1975, 32, 302–312.
- Nutt S., Cowen P. – Neuroscience, 1983, 8, 161–164.
- Ögren S., Fuxe K. et al. – J. Neural Transmission., 1979, 46, 85–103.
- Ögren S., Fuxe K., Archer T. et al. – In: "New Vistas in depression". Adv. in the Biosciences. 1982, 40, 11–19.
- Olsen R. – J. of Neurochem, 1981, 37, 1–13.
- Olsen R., Leeb-Lundberg – Adv. Biochem. Pharmacol., 1981, 26, 93–102.
- Olpe H., Schellenberg A., Steinmann M. – Europ. J. Pharmacol., 1982, 72, 381–385.

- Oswald A., Erezinova V., Dunleavy F. – *Br. J. Psychiat.*, 1972, 120, 637–677.
- Palkovits M., Raisman R. et al. – *Brain Res.*, 1981, 210, 493–498.
- Palmer G., Wagner H., Patnami R. – *Neuropharmacology*, 1976, 15, 695–702.
- Pandey Ch., Suderhan P., Davis J.M. – *Psychopharmacol. Bull.*, 1982, 18, 147–150.
- Paul S., Crews F. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, 62, 341–344.
- Paul S., Rehavi M. et al. – *Life Sci.*, 1981, 28, 2753–2760.
- Peper K., Bradley R., Dreyer F. – *Pharmacol. Rev.*, 1982, 62, 1271–1340.
- Perkins J. – *TIPS*, 1981, 2, 326–328.
- Pert A., Rosenblatt J.E., Sivitt C. et al., *Sci.*, 1978, 201, 171–173.
- Peroutka S., Snyder S. – *Science*, 1980, 210, 88–90.
- Peroutka S., Snyder S. – *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 215, 582–587.
- Peroutka S., Snyder S. – *Brain Research*, 1981, 208, 339–347.
- Petersen E., Olson S., Squires R. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1977, 43, 3, 209–215.
- Petrowitsch N. – "Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie". – Z. Aufl. Basel. Karger, 1968.
- Pitha S.K., Hughes B.A., Kusiak J.W. et al., – *PNAS, USA*, 1982, 79, 4424–4427.
- Pinder R. – In: "Annual reports in Medicinal Chemistry", 1979, 14, 1–11.
- Plenger P., Mellerup E. – *Psychopharmacol.*, 1982, 77, 94–97.
- Pommier Y., Andrejak M. et al. – *Naunyn-Schmedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1982, 318, 288–294.
- Ponzio F., Jonsson G. – *J. Neurochem.*, 1979, 32, 129–132.
- Pulewska P. – *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 1932, 168, 307–309.
- Puri S.K., Spaulding T.C., Mantione C.R. – *Life Sci.*, 1978, 23, 637–642.
- Quik M., Azmitia E. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1983, 90, 377–384.
- Racagni G., Mochetti L. et al. – *Neuropharmacology*, 1983, 22, 415–424.
- Radulovaki M., Micovic N. – *Brain Res.*, 1982, 235, 393–396.
- Rainbow T., Biegon A., McEwen B. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1982, 77, 363–365.
- Raisman R., Briley M., Langer S. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1979, 54, 307–308.
- Raisman R., Briley M., Langer S. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, 61, 373–380.
- Raisman R., Sechter D. et al. – *Psychopharmacology*, 1981, 75, 368–371.
- Raisman R., Briley M. et al. – *Psychopharmacology*, 1982, 77, 332–335.
- Raisman R., Sette M. et al. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1982b, 78, 345–351.
- Randrup A., Braestrup C. – *Psychopharmacology (Berl.)*, Bd. 53, 1977, 3, 309–314.
- Recagni G., Brunello N., Mochetti I. – *Neurosci. Lett.*, 1982, Suppl. 10, 24–25.
- Rehavi M., Skolnik P., Paul S. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1983, 87, 335–339.
- Reinard J., Moscovitz M. et al. – *Life Sci.*, 1980, 27, 905–911.
- Reisine T., Soubrie P. – *Europ. J. Pharmacol.*, 1982.
- Reveley M.A., Glover V. et al. – *Brit. J. Clin. pharm.*, 1979, 8, 4, 375–378.
- Rimon G., Hanski E. et al. – *Nature*, 1978, 276, 394–396.
- Risch S., Janowsky D. – *Psychiat. Ann.*, 1981, 11, 47–51.
- Robertson D. – *J. Cell. Biol.*, 1981, 91, 189–204.

- Ross S.B. – *Biochem. Pharmacol.*, 1979, 28, 1085–1088.
- Ross S.B., Renyi A.L., Ogren S.O. – *Life Sci.*, 1971, 10, 1267–1277.
- Ross S. – *Pharmacology*, 1980, 21, 123–131.
- Roth J., Gillis C. – *Mol. Pharmacol.*, 1975, 11, 28–35.
- Roth J. – *Mol. Pharmacol.*, 1978, 14, 164–171.
- Roth K., Mefford I., Barchas J. – *Brain Res.*, 1982, 239, 417–424.
- Rubin B., Malone M.H., Wough M.-H., Burke J.C. – *J. Pharmacol. exp. therap.*, 1957, 120, 125–136.
- Sagava T., Mizuta M., Uchara M. – In: "New Vistas Depression", Oxford et al., 1982, 3–10.
- Savard P., Merland Y., Dupont A. – In: "Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry", 1982, 6, 449–454.
- Schacht U., Heptner W. – *Mol. Pharmacol.*, 1974, 23, 24, 3413–3422.
- Schildkraut J.J. – *J. Psychiat.*, 122, 1965, 509.
- Schildkraut J.J. – In: "Psychopharmacology: a generation of progress". Ed. M.A. Lipton et al., Raven Press N.Y., 1978, 1223–1234.
- Schoffelmeyer A., Mulder A. – *Naunyn – Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1982, 316, 173–180.
- Schofield G., Witkop B. et al. – *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 5340–5344.
- Schulz R., Wuster M., Herz A. – *Naunyn-Schmiedeberg's Arch., Pharmacol.*, 1979, 306, 93–96.
- Schurr A. – *Life Sci.*, 1982, 30, 13, 1059–1063.
- Schwritzer J., Schwartz R., Friedhoff A. – *J. Neurochem.*, 1979, 33, 377–379.
- Seeman P., Westman K. et al., – *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, 66, 179.
- Segal M., Bloom F.E. – *Brain Res.*, 1974, 72, 99–120.
- Segal D., Cuczenski R., Mandell A. – *Biol. Psychiat.*, 1974, 9, 147–159.
- Segawa T., Mizuta T., Uchara – In: "Advances in the Biosci.", 1982, 40, 3–10.
- Sellinger-Barnetti M., Mendes J. Frazer A. – *Neuropharmacology*, 1980, 19, 447–454.
- Shaskan E., Snyder S. – *J. Pharmac. exp. Therap.*, 1970, 175, 404–418.
- Simon S.A., Stone W.L., Bennett P.B. – *Biochem. Biophys. Acta*, 1979, 550, 38–47.
- Shih J., Young H. – *Life Sci.*, 1978, 23, 1441–1448.
- Shimizu N., Katoh Y. et al. – *Exp. Brain Res.*, 1979, 37, 139–148.
- Shore P., Giacchetti A. – In: "Handbook of Psychopharmacology", 1978, 10, 197–219.
- Siggins G., Schultz J. – *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1979, 76, 5087–5091.
- Singer S.J., Nicholson G.L. – *Science*, 1972, 175, 720–753.
- Snyder S.H., Coyle J.T. – *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1969, 165, 1, 78–86.
- Smith C., Garcia-Sevilla J., Hollingsworth P. – *Brain Res.*, 1981, 210, 413–418.
- Smith D., Strömberg L. – *Pharmacopsychiat.*, 1981, 14, 135–138.
- Spector S., Prockop D. et al. – *Science*, 1958, 127, 704.
- Starke K. – *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1977, 77, 1–124.
- Starke K., In: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1981, 21, 7–30.
- Stitzel R. – *Pharm. Rev.* 1978, 28(3), 179–205.

- Stone E. – Res. Comm. Psychol. Psychiatr. Behav., 1979, 4, 241–256.
- Stone E., Platt J. – Brain Res., 1982, 237, 405–414.
- Strittmater W., Hirata F., Axelrod J. – Science, 1979, 204, 1205–1207.
- Su J., Harden T., Perkins J. – J. Biol. Chem., 1979, 254, 38–41.
- Sugrue M. – Pharmacol. and Therapie, 1981, 13, 210–248.
- Sugrue M. – Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 1811–1819.
- Sulser F., Vetulam J., Mobley Ph. – Biochem. Pharmacol., 1978, 27, p. 257–261.
- Sulser F., Janowsky A. et al. – Neuropharmacology, 1983, 22, 425–431.
- Sundberg D., Bennett B. – Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol., 1980, 29, 3, 599–602.
- Suranyi-Cadotte B., Wood P. et al. – Europ. J. Pharmacol., 1982, 850, 357–358.
- Swanson L. – Brain Res., 1976, 110, 39–56.
- Svensson T., Usdin T. – Science, 1978, 202, 1089–1091.
- Simon P., Lecubier Y. – Psychol. Med., 1978, 8, 335–338.
- Sugrue M. – Life Sci., 1981, 208, 376–384.
- Taylor D., Ho Beng T. – Res. Commun Chem. Pathol. and Pharmacol., 1978, 21, 1, 67–75.
- Taylor D.P., Allen L.E. et al. – Neuropharmacology, 1981, 20, 513–516.
- Takayanagi I., Yoshioka M. et al. – Eur. J. Pharmacol., 1976, 35, 121–125.
- Takahashi R., Tateishi H. et al. – In: "Advances in the Biosci.", 1982, 40, 29–36.
- Tang S., Heimiste D., Stanger H. – Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1978, 305, 207–211.
- Tang S., Seeman P., Kwan S. – Psychiatr. Res., 1981, 4, 129–138.
- Thierry A., Fekete M., Glowinski J. – Europ. J. Pharmacol., 1968, 4, 384–389.
- Tembrock G. – Verhaltensforschung. Jena, 1971.
- Tipton K. – Biochim. biophys. acta, 1967, 135, 910–920.
- Tyrone L., Tang Siu W. – Psychiatr. Res., 1982, 7, 111–119.
- Toffano G., Aldino C., Balzamo M., Leon A. et al., – Brain Res., 1981, 222, 95–102.
- Torda T., Yamaguchi J. et al. – Brain Res., 1981, 205, 441–444.
- Tukiainen E. – Med. biol., 1981, 59, 2, 121–126.
- Ueno E., Kiriya K. – Neuropharmacol., 1981, 20, 1169–1176.
- Ulbricht W., Wagner H. – Pflügers Arch., 1976, 367, 77–88.
- Ursild R., Weich N. et al. – In: "Psychopharmacology and biochemistry of neurotransmitter receptors". Eds Yamamura H. et al., Elsevier, 1980, 189–202.
- Van Praag H.M. – Biol. Psychiatry, 1977, 12, 101–131.
- Van Praag H.M. – Neuropharmacology, 1983, 22, 433–440.
- Venter J., Fraser C. – TIPS, 1983, 4, 256–558.
- Vetulani J., Stawarz R., Sulser F. – J. Neurochem., 1976, 27, 661–666.
- Vetulani J., Lebrecht U., Pilc A. – Europ. J. Pharmacol., 1982, 76, 81–85.
- Vial H., Guillemin G., Pacheco H. – J. Pharmacol., 1976, 2, 177–190.
- Von Voigtlander P., Losey E. – Life Sci., 1978, 23, 2, 147–150.
- Wagner H., Crutcher K., Davis J. – Brain Res., 1979, 171, 147–151.
- Waldmeier P. – Trends in Pharmacol. Sci., 1982, March, 189–192.

- Waldmeier P. – J. Pharm. and Pharmacol., 1982, 34, 6, 391–394.
Wasley J. – "Piperazinopyrrolo-benzodiazepines". – Ciba-Geigy Corp., 1982.
Weiland G., Molinoff P. – Life Sci., 1981, 29, 313–330.
Weitbrecht H.
Wemer J. van der Lugt J. et al. – J. Pharmacol. exp. Therap., 1979, 211, 1445.
White H., Glassman A. – J. Neurochem., 1977, 6, 987–997.
Wikberg J. – Acta Med. Scand., 1982, Suppl. 665, 19–36.
Wellner P., Montgomery T. – TINS, 1980, 9, 201.
Wirz-Justice A., Kafka M. et al. – Life Sci., 1980, 27, 341–348.
Wirz-Justice A., Krauchi K., Morimasa T. et al., – Europ. J. Pharmacol., 1983, 87, 331–333.
Wolfe B., Harden T., et al. – J. Pharm. Exp. Therap., 1978, 207, 446–457.
Wood M., Wyllie M. – Proc. of B.P.S. 16–17th Sept., 1981, 890.
Wood K. Coppen A. – In: "Typical and atypical antidepressants". Ed. E. Costa and G. Racagni, Raven Press N.Y., 1982, 13–19.
Wong D., Bymaster F. et al. – Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 1287–1293.
Zeller E., Barsky J. – Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1952, 81, 459–461.
Ziance R., Mley K. et al. – Arch. int. pharmacodyn. et ther., 1977, 228, 1, 30–38.
Zimmer G., Schuze P. – Arzneim. Forsch., 1981, 31(11), 19, 1389–1392.

Технический редактор М.А. Алексахина

Корректор М.С. Королева

Сдано в набор 08.05.84

Формат 60×90 1/16

Усл.печ.л. 12,25

Тир. 1000 экз.

В печать 23.03.84 Л-64294

Бум. офс. № 1

Усл.кр.-отт. 12,66

Зак. 2929

Печать офсетная

Уч.-изд.л. 13,86

Цена 1р. 50 к.

Производственно-издательский комбинат ВИНТИ
140010, Люберцы 10, Московской обл., Октябрьский проспект, 403

1 р. 50 к.



Нейрофармакология антидепрессантов, 1984, 1—196.